

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 132

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges KOUCHNER

Né le 1^{er} Mars 1911, à Paris

LE RÔLE BIOLOGIQUE
DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges KOUCHNER

Né le 1^{er} Mars 1911, à Paris

LE RÔLE BIOLOGIQUE
DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Glovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiâtrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIÂN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Faible témoignage d'un amour et
d'une reconnaissance infinis.*

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUGEROT

Officier de la Légion d'honneur
Professeur de clinique de Dermatologie et Syphiligraphie
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Avec nos remerciements et notre admiration.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JAUSION

Officier de la Légion d'honneur

Ancien professeur agrégé du Val de Grâce

Directeur des laboratoires et médecin de l'Hôpital Franco-musulman de Paris

Président du Comité international de la lumière

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et dispensé dans son service un
précieux enseignement, qui témoigna
toujours à notre égard patience,
compréhension et affection, ce faible
témoignage de notre profonde recon-
naissance et de notre respectueuse
gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GARNIER

Ancien professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin honoraire des Hôpitaux

*Qui nous donna à l'Hôpital Lari-
boisière un tel exemple de courage :
l'expression de notre admiration et de
notre respectueux dévouement.*

AU DOCTEUR GIARD, M^{lles} BRÉBANT, LUBAC,
MARTELLIÈRE, REYRE, THÉVENOT

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE
DES LABORATOIRES
DE L'HOPITAL FRANCO-MUSULMAN

A MONSIEUR ET MADAME SCHENTOWSKI

*Qui furent mes premiers maitres
et que je n'oublie pas.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

de stage

RATHERY, DUVAL, LAUBRY, PROUST (*in memoriam*)
COUVELAIRE

d'externat

JEAN BERGER, GARNIER, BALDENWECK

d'internat à l'Hôpital Franco-Musulman

MACHTOU, JAUSION

L'HYPOSULFITE DE SODIUM

De formule $S_2O_3Na_2$, l'hyposulfite de sodium ou thiosulfate de sodium fut découvert, en 1802, par VAUQUELIN, dans les résidus de fabrication de la soude artificielle.

On l'obtient en faisant bouillir avec un excès de soufre une dissolution de sulfite de sodium. Industriellement, on le prépare en transformant le sulfure de calcium (résidu du procédé Leblanc de fabrication de la soude) en hyposulfite par l'acide sulfureux, et on transforme l'hyposulfite de calcium en sel de sodium par le carbonate de sodium. L'hyposulfite se dépose en gros prismes clinorhombiques blancs, transparents.

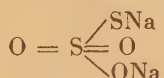
C'est un sel inodore, inaltérable à l'air, insoluble dans l'alcool, mais très soluble dans l'eau. Il a une saveur amère.

Chauffé, il subit la fusion aqueuse à $47^{\circ}9$, puis se solidifie et se dédouble vers 470° en sulfate et en pentasulfure de sodium.

Les acides décomposent l'hyposulfite de sodium et l'acide hyposulfureux mis en liberté se dédouble en anhydride sulfureux et en soufre.

L'hyposulfite de sodium est un réducteur énergique et c'est là une de ses propriétés les plus intéressantes en biologie. Il pourra donner, par l'intermédiaire de combinaisons iodées, les tétrathionates dont on a fait un gros usage thérapeutique.

Si, d'autre part, on considère la formule développée :



on constate la présence de deux atomes de soufre, le premier

oxydé, le second non oxydé — molécule de soufre neutre dont on sait qu'il est prêt à être utilisé par l'organisme, soit directement en tant que réducteur, soit indirectement en tant que soufre de remplacement ou d'addition vis-à-vis de ces corps organiques soufrés dont on verra toute l'importance.

Il semble que ce corps fut employé pour la première fois en médecine par von QUELME, en 1802, puis par KUZ et MANUEL, au cours de la grande épidémie de choléra de 1832. L'hyposulfite, qui n'a pas de si hautes prétentions, ne dut donner que des résultats au moins inconstants et l'on n'en parla plus jusque vers 1860.

A cette époque, POLLI, de Milan, et son école, confondant d'ailleurs les sulfites et les hyposulfites, s'y intéressent de nouveau.

Le monde industriel et agricole les utilisait abondamment : comme réducteurs dans le blanchiment des tissus et de la pâte de papier, et pour enlever l'odeur de chlore. On « sulfite » les vins blancs pour les empêcher de brunir ; enfin, dans certaines industries, on s'en sert pour supprimer dans les récipients « tous germes de fermentation » (C. PAUL).

L'attention du monde savant fut attirée à cette époque par les théories nouvelles sur la fermentation. On ne tarda pas, dans certains milieux, à assimiler aux processus fermentatifs, les processus pathologiques.

Du rôle antifermentatif déjà connu, de l'hyposulfite, on conclut à un rôle thérapeutique probable.

POLLI, en Italie, Constantin PAUL en France, s'en occupèrent surtout au double point de vue expérimental et clinique.

Des doses d'hyposulfite (ou de sulfite), de 6 à 15 grammes, furent administrées à des chiens sans leur causer aucun dommage. L'administration de ce sel fut encore parfaitement supportée par l'homme. Non seulement cela, mais l'urine des sujets traités fut avérée se conserver longtemps sans donner d'odeur ammoniacale ; le sang, même, additionné d'hyposulfite, se conserve plus longtemps.

Pour RABUTEAU, KLETZINSKI, SEMMOLA (1864), il s'oxyde dans l'organisme, les processus physiologiques d'oxydation

ne sont troublés en rien. KLETZINSKI signale même une diminution de l'urée sanguine. Les autres auteurs ne sont pas d'ailleurs de son avis.

POLLI d'une part, BURGRAEVE de l'autre, se livrent à l'expérience suivante : ils injectent dans la veine crurale du chien 1 à 3 grammes de pus, et en même temps du sulfite ou de l'hyposulfite de sodium. Les chiens ainsi traités ne meurent pas : les animaux témoins meurent.

On refait l'expérience en faisant usage de pus putréfié — croyant ainsi se placer dans les conditions de reproduction des maladies infectieuses. Sur 13 chiens non traités, 10 sont morts ; sur 17 chiens traités, 7 sont morts.

Répétant ces expériences en réitérant les injections de pus, 12 jours après la première et en donnant de l'hyposulfite dans l'intervalle, les mêmes auteurs — faisant de l'anti-anaphylaxie sans le savoir — obtiennent les mêmes résultats favorables.

L'application à la clinique leur montra en outre l'action favorable de l'hyposulfite dans la fièvre puerpérale et les infections post-abortus. Le paludisme est également guéri dans 80 % des cas, la quinine ne donnant que 55 % de succès (Constantin PAUL).

Un auteur italien, COLAPRETA, affirme avoir guéri 24 cas de fièvre typhoïde, en donnant de l'hyposulfite par la bouche.

Le traitement des plaies par l'hyposulfite *per os* ou local donne des résultats très bons ; la plaie est insensibilisée, désinfectée, et le bourgeonnement rendu précocé.

L'hyposulfite enfin, dans des cas variés de « fièvre miliaire », de « dartres », de « fièvre gastrico-bilieuse », voire de blennorragie chronique, de phtisie, de scorbut, de stomatite, a pu donner des succès souvent inattendus.

L'ère pasteurienne fit oublier l'hyposulfite de soude anti-zymotique remarquable au dire des anciens auteurs, mais antiseptique faible. Seul LANCEREAUX le recommande dans les bronchorrées fétides et probablement en tant qu'agent soufré dessiccateur des bronches.

C'est RAVAUT enfin qui, à l'occasion de recherches sur la prévention des accidents arsenicaux, redécouvrit l'hyposulfite de soude.

L'intérêt purement thérapeutique se doubla rapidement d'un vaste intérêt biologique.

TALON, élève de RAVAUT, passa en revue dans une thèse pleine d'intérêt les indications de l'hyposulfite de soude en syphilithérapie.

Puis, l'attention portée vers l'histoire biologique du soufre et de ses dérivés où l'on trouve les noms de BORY, LOEPER et ses collaborateurs, BLANCHETIÈRE, BINET et ses élèves et bien d'autres, redouble encore l'intérêt de l'hyposulfite de sodium, vecteur de soufre non oxydé, immédiatement utilisable.

C'est sous cet angle que nous tenterons d'envisager l'action hyposulfitique. Le sujet est d'ailleurs trop vaste pour que l'on puisse réussir à l'examiner tout entier à fond.

Après avoir résumé ce que l'on sait du soufre de constitution de l'organisme, de son rôle biologique, nous insisterons sur ce corps de première importance : le glutathion, et sur la fonction sulfhydryle qui le caractérise. Puis les actions réductrice, alcalinisante, « eucolloïdale », antisensibilisante, anti-toxique de l'hyposulfite seront passées en revue.

Nous n'avons que l'ambition d'attirer l'attention sur ce médicament souvent trop oublié, mais dont les qualités d'innocuité, de fidélité, de commodité d'administration mériteraient de lui voir donner un éclat nouveau.

LE SOUFRE DANS L'ORGANISME

Le soufre joue dans l'organisme un rôle capital. Il s'agit là, non seulement d'un rôle de constitution — déjà important parce que quasi-ubiquitaire, mais d'un rôle actif, fonctionnel, et qui trouve sa place dans les phénomènes les plus intimes et les plus nécessaires à la vie.

Il suit le même cycle que l'azote, avec les mêmes transformations bactériennes de soufre minéral en soufre protéidique.

Quantitativement moins important que l'oxygène, le soufre est aussi très généralement rencontré tant chez les végétaux que chez les animaux. Tous les protides en contiennent dans leur molécule (sauf les protamines). Il accompagne l'azote dans bien des protides de constitution. Si, contrairement à l'oxygène, le soufre ne semble pas entrer dans la composition des noyaux hétéro-cycliques formés chez les êtres vivants, cependant, les formes de combinaisons soufrées ressemblent en bien des points aux combinaisons oxygénées ; c'est ainsi que les fonctions thio-alcools ou mercaptans correspondent aux fonctions alcools ou phénols.

On a rencontré en particulier les mercaptans sous forme de composés de fonction simple : mercaptans des gaz intestinaux et de la fermentation de la cystine par divers micro-organismes (WOHLGEMUTH, etc.), méthylmercaptans de l'urine humaine, etc.

Si l'on considère enfin des corps plus complexes, on constate qu'ils peuvent renfermer des mercapto-groupes (cystéines, glutathion, thiohistidine, etc., correspondant aux hydroxy-amino-acides).

La *thiotyrosine* et la *thioproline* dont l'existence a été en-

visagée dans la molécule protéique (JOHNSON), sont des thiophénols se rattachant aussi au type mercaptan.

On rencontre encore le soufre sous forme d'ester sulfureux comme la taurine de la bile. L'ion SO_4^{4-} existe aussi sous forme d'ester des glucides dans les tissus de protection et de soutien.

On l'a encore caractérisé sous forme d'hyposulfite, et surtout de sulfates, dans les urines.

On peut ainsi classer les composés sulfurés des êtres vivants, de la façon suivante (BLANCHETIÈRE) :

A. — SOUFRE INORGANIQUE

Sulfates, et surtout sulfates alcalins rencontrés dans tous les tissus.

Soufre partiellement oxydé, hyposulfites et sulfites ne représentant d'ailleurs qu'une faible partie du soufre.

B. -- SOUFRE ORGANIQUE NON PROTÉIQUE

Plusieurs groupes :

Sulfo-esters provenant de l'éthérification des composés phénoliques.

Esters sulfuriques des glucides.

Sulfolipides (jecorine et protagon).

Soufre de certaines bases sulfurées comme l'ergothionéine signalée chez les hommes et les animaux.

Esters sulfureux d'amino-alcools du type taurine.

C. — SOUFRE PROTÉIQUE

Le soufre cystéine-cystine.

Un dérivé méthylé du précédent : la méthionine de divers protides (MUELLER).

Soufre des pigments mélaniques surtout épidermiques (chromo-protéides, globine, mélanine).

Thiopolypeptides.

Enfin, le soufre lâchement lié à la matière albuminoïde que l'on a tendance à rapporter à l'une des formes précédentes rendue instable par sa présence dans une molécule complexe.

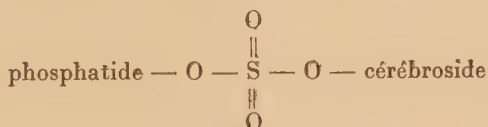
La proportion de soufre contenu dans les tissus est variable. Pour DENIS et LEBECHE :

Muscle	0,87 à 12,1	mmgr. de soufre
Poumon.....	1 à 10,3	pour 100 gr.
Cœur.....	1,58 à 5,1	
Rein.....	4,39 à 9,5	
Cerveau	11,2 à 14	
Foie	20,2 à 21,2	
Peau et Poils.....	5 à 8	

Les rapports entre le soufre et l'azote varient de 1/20^e (cœur) à 1/12 (foie). Compte non tenu des graisses et du squelette qui prennent une part insignifiante à l'activité intra-organique, le rapport entre le soufre et l'azote de la matière vivante active est en gros de 1/18^e (LEMATTE), rapport qui semble avoir une certaine importance physiologique.

SULFATIDES. — On a isolé de la substance cérébrale et décrit sous le nom de sulfatides des corps contenant du soufre et qui peuvent être rapprochés des phosphatides à certains points de vue. On connaît un sulfatide non phosphoré qui est caractérisé par son insolubilité dans l'éther et l'alcool, sa solubilité dans la pyridine et la teinte rouge bordeaux qu'il prend en présence de SO⁴H₂ concentré et de SO₄Cu (LE-
VENE).

Koch a retiré du cerveau un corps cristallin, soluble dans la pyridine, insoluble dans alcool et éther froids, donnant avec l'eau une émulsion. A l'analyse, il a obtenu S : 1,91 %, P : 1,80 % et sucre : 12,80 % et il pense qu'il s'agit d'un composé de phosphatide (lécithine) et de cerebroside (phré-
nosine) où le soufre formerait la liaison.

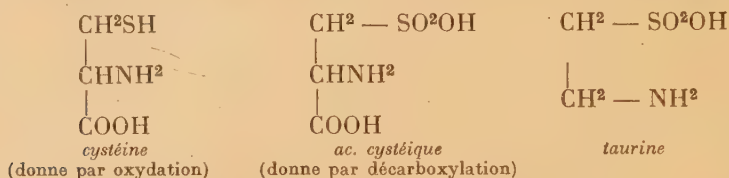


La question est loin d'être éclaircie. D'ailleurs, nos connaissances sur ce groupe sont pleines de lacunes. Il est probable que chaque groupe contient des substances qui y ont

été classées sans raisons suffisantes, sans parenté entre elles, et que plusieurs des corps décrits sont des mélanges (THOMAS).

Corps soufrés biliaires

Dans la bile de l'homme et d'un certain nombre de mammifères, on trouve surtout des acides cholaliques et oxycholaliques non à l'état libre, mais combinés avec des produits de désintégration des protéines, le glyocolle et la taurine.



On a aussi par fixation du glyocolle et de la taurine sur l'acide cholalique, respectivement l'acide glyocollique et taurocollique.

Chez l'homme, il y a trois fois plus d'acide glyocollique que taurocollique (comme les herbivores). C'est la réciproque qui est vraie chez le chien et les carnivores en général. Citons enfin, parmi les corps soufrés de l'organisme, les acides chondroïtine et mucoïtine sulfuriques, qui entrent dans la composition des tissus de soutien : cartilage et des mucus.

La composition en soufre de quelques organes importants conduit à faire des constatations intéressantes.

La Thiémie. — LOEPER intrduisit la notion nouvelle de thiémie, mesure directe du soufre sanguin. L'importance d'une telle notion est incontestable, à considérer l'importance biologique du soufre.

Quoiqu'il eût été intéressant de se rendre compte de la teneur en soufre des éléments du sang circulant, on préfère s'adresser, pour des raisons pratiques, au soufre du sérum.

Le taux du soufre est 50 à 150 milligrammes de soufre total par litre de sérum, pour LOEPER ; le soufre oxydé y entre pour 80 % (le soufre neutre pour 20 %) 60 milligrammes pour LORANT ; 70 pour LAUB ; 110 pour DÉZANI et COLOMBINO ; 100 pour BOSIO ; pour COLARIZI, de 28 à 49.

Les différences de résultat sont probablement dues à des différencées de technique. C'est ainsi encore que REVOL, TROUILLAS et PACCARD de Lyon ont, grâce à leur méthode de micro-dosage du soufre (juin 1937), trouvé 940 à 1.080 milligrammes de soufre total par litre de sérum et 30 à 100 milligrammes de soufre non protéique (chiffres d'ailleurs variables).

Les variations pathologiques se traduisent surtout par une hyperthiémie (pneumonies, broncho-pneumonies, pleurésies purulentes).

Les variations du rapport sulfatémique : soufre neutre sur soufre total, se rencontrent dans des états infectieux graves, et comportent un mauvais pronostic, étant témoins d'un trouble grave du foie et des surrénales.

Le mécanisme régulateur de la thiémie est surtout sous la dépendance du foie, des surrénales, du pancréas. Leur teneur en soufre est, nous le verrons, importante. Leur rôle biologique ne l'est pas moins.

La thiorachie semblerait avoir un certain intérêt. Le taux des sulfates serait, d'après ESRUKER, LEVINSON, de 10 milligrammes pour 1.000. COLARIZI (1936) trouve des valeurs de soufre total de 14 à 32 milligrammes représentant d'une façon assez constante les 65 % en moyenne du soufre total sanguin. La thiorachie présenterait en outre, des variations pathologiques à peu près parallèles à celles de la glycorachie.

Les surrénales. — En 1910 déjà, AUFRECHT et DRIESING disaient des surrénales qu'elles étaient les organes régulateurs du métabolisme du soufre. Ils y avaient trouvé pour 100 grammes de substance desséchée, un pourcentage de 3,66 % de soufre, c'est-à-dire la proportion la plus forte de soufre dans l'organisme, en dehors du cheveu.

Dans le pigment surrénalien extrait par l'éther et l'alcool, ils ont pu aussi déceler 0,72 % de soufre. LOEPER et LESURE donnent 0,80 à 1,1 % de soufre en SO_3 ; CAMPANACCI, 0,95 %.

Il y en a davantage dans la couche médullaire que dans la corticale :

	Soufre total	Soufre oxydé
Corticale.....	8,2	0,6
Médullaire.....	11,4	0,65

Ce qui frappe surtout, c'est la proportion de soufre non oxydé, soufre neutre (80 %), soufre utilisable au premier chef, soufre « métabolique ».

Si l'on dose le soufre à l'entrée et à la sortie de la glande, on constate que la veine capsulaire est beaucoup moins riche en soufre que l'artère, dans une proportion qui est du 1/5^e en moyenne (expériences sur le chien : LOEPER et BORY); que de plus, le sang de l'artère ne contient que 26 % de soufre oxydé, le sang de la veine, 33 %.

La glande fixe donc du soufre neutre sous forme de glutathion (dont BLANCHETIÈRE et BINET ont trouvé la présence abondante dans les surrénales) en majeure partie non oxydé.

LOEPER, DECOURT et TONNET ont montré qu'après surrénalectomie, la teneur du sang en soufre total et surtout en soufre neutre augmente d'une façon constante. Il existe une tendance à l'équilibration (dans les surrénalectomies unilatérales), mais le taux de soufre reste toujours élevé.

Chez les addisoniens, LOEPER, OLIVIER et DECOURT ont dès 1936, constaté l'augmentation de la thiémie, l'augmentation du soufre neutre est considérable et le rapport d'oxydation est abaissé à 60 et 50 %.

Il s'agit là, non d'une augmentation du soufre aux dépens d'autres tissus, mais d'une insuffisance de sa fixation liée à l'insuffisance surrénale.

Ainsi, les surrénales fixent le soufre et surtout le soufre neutre. Ils le fixent dans leurs protéines, dans leurs lipides et leurs pigments dont les graisses sont le support. Le soufre, et surtout celui des lipides soufrés, jécoringes, accompagne partout ce pigment qui forme ainsi un complexe ferro-amino-soufré lipoïdique.

Soufre du Foie

Le foie est considéré depuis longtemps comme le foyer principal d'oxydation du soufre.

SALKOWSKI et A. ROBIN ont démontré que les variations du rapport des sulfates sont fonctions de troubles hépatiques.

D'après LÉON BINET, le foie, avant rate et surrénale, est le tissu le plus riche en glutathion réduit. Dans le foie desséché, LOEPER et LESURE obtiennent 0,92 % de soufre total exprimé en SO_3 . CAMPANACCI a trouvé 1,150 % chez le chien, toujours en SO_3 .

L'expérience faite sur le chien par LOEPER, DECOURT, GARCIN, TONNET, sur les différences entre le sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques prouvent que la veine porte contient 0,34 de soufre total, tandis que les veines sus-hépatiques 0,26, soit une différence de 0,08.

Des analyses anciennes de DROSDOFF montrent que le foie retient surtout des protéines et des graisses.

La fonction thio-oxydante du foie est d'ailleurs certainement doublée d'une fonction thio-réductrice. Si la surrénale paraît être un réservoir de soufre oxydable, au contraire, le foie fixe le soufre, le métabolise, peut-être pour des besoins caloriques. Il l'élimine, combiné aux indols, phénols, scatols, crésyls endo-toxiques intestinaux rendus inoffensifs par cette sulfo-conjugaison.

Le soufre du foie grâce à cette sulfo-conjugaison est l'artisan principal du rôle antitoxique de cet organe.

Mais ce n'est pas tout :

D'après de récents travaux, le soufre paraît favoriser la glycogénèse, l'accumulation du glycogène dans le foie, et aussi dans le muscle, et par son action réversible ou son pouvoir catalytique, intervenir dans son utilisation.

Une expérience faite sur des lapins par BURGI et GORDONOFF a révélé que si des lapins d'une même portée ayant reçu, les uns de l'eau ordinaire, les autres de l'eau sulfureuse, sont sacrifiés après 15 semaines, on constate que dans le foie des animaux soufrés, il y avait une quantité beaucoup plus considérable de glycogène que dans celui des animaux de contrôle.

JEANNERET et GORDONOFF répartissaient des lapins et des rats en séries, l'une recevait à boire une eau normale — une autre de l'eau de source sulfureuse, et une troisième de l'eau mélangée de soufre colloïdal. Au bout d'un certain temps les animaux furent tous tués par choc sur la nuque et

le glycogène du foie dosé par la méthode Pflüger-Bertrand.

1^o Sur deux lapins de même portée traités pendant 4 semaines, l'un avec une eau sulfureuse, l'autre avec de l'eau de source :

	Foie poids	Teneur en glycogène
Animal de contrôle ..	54 gr.	traces
Animal soufré	74 gr.	4,5 %

2^o Deux lapins traités pendant 5 semaines.

	Foie	Glycogène
Animal de contrôle ...	71 gr.	0,05 %
Animal soufré	69 gr.	2,83 %

3^o Six rats de même portée, sont nourris pendant six jours avec peptone sans glycogène ; deux rats servent de contrôle, deux traités par eau sulfureuse, deux par eau mélangée de soufre colloïdal.

Huit jours seulement après avoir nourri l'ensemble avec des repas peptonés, on donne du soufre, et ce pendant 15 jours, où tous les animaux reçoivent la même quantité de nourriture.

Puis les animaux sont sacrifiés et on analyse les foies.

	Poids	Glycogène
2 foies de contrôle	9,95 gr.	1,30
2 foies soufrés.....	11,4 gr.	2,89
2 foies soufre colloïdal.	10,25 gr.	3,21

Toutes ces expériences servent à démontrer l'enrichissement du glycogène dans le foie sous l'influence du soufre ; avec des différences de 25 à 50 % en regard de la nutrition soufrée.

Principe anti-coagulant du foie

On a extrait du foie un principe anti-coagulant (GLEY le premier, Mac LEAN, HEWELL, 1916 ; BEST, HENRY et GLAISTER ; CHARLES et SCOTT.)

D'après HOWELL (1928), ce principe (héparine) contient de l'acide glycuronique des sulfates et du calcium. Pour FISCHER (1933), il n'y aurait ni sodium, ni soufre.

Pour HOWEL encore, il serait un complexe polyacide de sulfo-mucoïdine. Sa haute teneur en soufre a été démontrée par CHARLES et SCOTT. YORPES a trouvé plus de 90 % de sulfo-chondroïtine.

Soufre et glycémie

Les recherches de GORDONOFF, d'après la méthode de BANG sur la mesure quotidienne du taux du sucre sanguin démontrèrent que sous l'action du soufre, administré sous différentes formes : le taux du sucre sanguin va en diminuant chaque jour et augmente, au contraire, si l'on supprime le soufre pendant 3 jours, pour rediminuer si l'on redonne du soufre.

La diminution de la glycémie atteint de 20 à 30 %. Le maximum est souvent atteint dès le 3^e jour et demeure à peu près le même pendant toute la durée de la sulfuration.

CAMPANACCI confirme les conclusions de GORDONOFF. Que ce soit sur le lapin, après hyperglycémie provoquée, sur le chien en prélevant du sang chaque minute, que ce soit sur l'homme même, les résultats sont constants : la glycémie est modifiée dans le sens d'une diminution.

SANDOR, PORENSSEN et GORNITZKAYA soutiennent cependant l'indifférence de la glycémie en regard de la nutrition soufrée.

De plus, pour ces derniers auteurs, le soufre exerce une action fort nette sur la lipase, déterminant une diminution de l'ensemble des graisses du sang et particulièrement de la cholestérine.

Pour NICCOLINI, le soufre a un pouvoir hyper-glyco-génétique positif chez le pigeon, nul chez le cobaye. Il produirait de l'hypoglycémie par excitation vago-pancréatique et en même temps de l'hyperglycémie par excitation sympathico-splénique. Le résultat obtenu serait la somme algébrique des deux actions et varierait suivant l'état neuro-végétatif du sujet.

Le soufre dans l'insuline

L'insuline, d'après ABEL, CEILING, ALLES et RAIMOND, ont affirmé la présence dans l'insuline de soufre, la labilité de ce soufre conditionnerait l'activité physiologique de l'insuline.

BOWIN, GANASSINI (qui rapprochent l'insuline des jecorines), SCOTT qui a caractérisé de la cystine dans l'insuline, concluent dans le même sens.

BRAND et STERNBERG ne peuvent affirmer que l'activité de l'insuline soit en rapport avec son soufre.

BLATHERWICK et BISCHOFF admettent la présence de soufre dans l'insuline, mais nient son rapport avec l'activité glycolytique.

On doit noter que l'insuline renferme probablement un groupe — SH ; on s'est demandé si elle ne forme pas un système oxydo-réducteur intervenant dans l'oxydation du sucre (DUBOC). Ajoutons que la vitamine B₁ s'est montrée aussi comme un produit sulfuré et on a fait l'hypothèse qu'elle pourrait entrer dans un système oxydo-réducteur avec une déshydrase intervenant dans le métabolisme des saccharides (THOMAS).

Le cytochrome C (dont THEORELL est récemment parvenu à dresser la formule) est également un corps soufré.

Soufre du pancréas et de l'insuline

BLANCHETIÈRE et BINET ont fait des dosages de glutathion réduit classant le pancréas après le rein, le testicule, la glande thyroïde (qui contient peu de soufre d'après LOEPER et LESURE).

Les analyses de CAMPANACCI portant sur trois chiens établissent que le pancréas est le tissu le plus riche en soufre. Voici un tableau comparatif.

LOEPER et LESURE		CAMPANACCI		
		Chien 10 kg.	Chien 18 kg.	Chien 14 kg.
Foie . . .	0,910	1,15	—	—
Rein . . .	0,05 à 0,15	0,20	—	—
Surrénale	0,30 à 1,10	0,95	—	—
Pancréas	—	1,94	1,80	2,15

Il existe encore les constatations faites par BLANCHETIÈRE, BINET et MÉLON dans le diabète pancréatique expérimental où le taux du glutathion réduit diminue dans le muscle et surtout dans le foie, et quelques dosages du soufre sanguin indiquant l'équilibre thiémique, chez les chiens privés de pancréas, par CAMPANACCI et chez quelques diabétiques suivis par lui.

Il existerait une hypothiémie relative chez le chien pancréasectomisé et chez les diabétiques, mais aussi une augmentation importante de soufre neutre.

« La quantité de soufre protéique alimentaire variant avec l'activité des ferments pancréatiques » (LOEPER), la diminution du S du pancréas dans le diabète pourrait expliquer la diminution du soufre total et du soufre oxydé.

Le soufre des muscles et du cœur

Les muscles contiennent relativement beaucoup de soufre (SCHULTZ), en proportion d'ailleurs variable suivant l'espèce. Pour KATZ, le muscle humain contient 0,75 % de soufre. Pour BLANCHETIÈRE et BINET, il contient surtout beaucoup de glutathion, et davantage dans le muscle lisse.

Il était plus intéressant encore d'étudier la teneur en soufre du cœur et son rapport avec le glycogène, dont on sait les fibres scalariformes et surtout les faisceaux conducteurs particulièrement riches. Le cœur contient plus de soufre neutre que les surrénales et le foie (LOEPER et LESURE).

Le glutathion aussi (BLANCHETIÈRE et BINET) est particulièrement abondant.

LOEPER, LESURE et de SÈZE constatent, étudiant les variations régionales du soufre dans le cœur, que « c'est précisément là où le soufre neutre est le plus abondant par rapport aux albumines totales, que le glycogène atteint la proportion la plus considérable » (LOEPER).

Ainsi le soufre est présent partout où le glycogène est abondant, et partout où son métabolisme représente une fonction capitale : foie, cœur, muscles.

Ce que l'on sait en outre de l'action du soufre sur la glycogénèse conduit à conclure que le soufre, et plus particulièrement le soufre non oxydé catalyse peut-être, mais sûrement influe considérablement sur la consommation glycogénique de l'organisme et ce qu'elle conditionne : contractions musculaires et cardiaques, maintien de la chaleur animale, etc...

Le soufre alimentaire

Le soufre mis à la disposition de notre organisme provient pour la quasi totalité de la ration alimentaire.

LOEPER le souligne, ajoutant que le soufre autochtone provenant de l'autolyse *in vivo* des cellules et des éléments circulants et ne constitue qu'une bien petite part du soufre d'assimilation.

Les aliments d'origine animale ou végétale en renferment, mais on sait que seuls les végétaux transforment le métal-loïde en soufre assimilable, l'enlevant aux sulfates métalliques pour l'incorporer à une protéine. BRIOUX et GUERBET ont démontré d'ailleurs le rôle essentiel de certaines bactéries dans la fixation du soufre par les tissus végétaux.

Les aliments d'origine animale, plus riches en protéines sont également les plus riches en soufre. Cependant, le poireau (0,4 % de la substance desséchée), la laitue, le navet, la pomme de terre en contiennent une proportion non négligeable.

La moutarde noire (*Brassica nigra*) contient 16,4 % de soufre ; les liliacées renferment des sulfures, comme l'essence d'ail ou disulfure de diallyle.

Les sulfates minéraux de l'eau de boisson semblent ne pas être assimilés par l'organisme, sauf une toute petite partie transformée en sulfures par les bactéries intestinales. Leur soufre, complètement oxydé, ne peut plus jouer aucun rôle biologique.

L'apport moyen en soufre paraît être quotidiennement en moyenne pour 24 heures de 3,725 gr. (en SO_4H_2) (LEMATTE). Quand le cycle des échanges est terminé, on trouve dans les urines 3,500 K de soufre total et 0,225 dans les fèces.

L'assimilation soufrée

Le soufre assimilable est le soufre protéidique, celui des acides aminés : cystine, glutathion. Libérés après action du suc pancréatique dans le jéjunum, ils sont repris par la circulation entéro-hépatique.

Quant aux acides aminés non utilisés, ils sont réduits et décarboxylés par les bactéries intestinales du gros intestin, réduits en CO_2 , H_2S , éthylamine ou NH_3 et éthylmercaptans. Claude BERNARD, DUHAMEL, plus tard de PIÉRY, BONHAMOUR, MILHAUD et M^{lle} GUIGONNET avaient considéré comme indispensable l'existence d'un premier stade de formation de H_2S .

Quoique une partie importante du H_2S se résorbe, on ne peut le considérer comme assimilable, car il est toxique à moins de former un composé métallique (LOEPER). Il forme des mercaptans méthyliques (CH_3SH) et éthyliques ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$) qui sont éliminés.

L'excrétion soufrée est d'abord urinaire. Cette forme d'excrétion a suscité de nombreux travaux. Nous croyons utile d'en résumer les plus importants.

Le soufre des matériaux de simple passage est excrété avec les fèces. La peau joue un rôle d'excrétion soufrée non négligeable et que nous reverrons plus loin.

Le sulfocyanate de la salive n'offre qu'un relativement faible intérêt.

Le soufre urinaire

C'est dans l'urine qu'il faut chercher les termes ultimes du métabolisme du soufre.

Nous verrons plus tard comme s'élimine l'hyposulfite de soude.

Le soufre urinaire est représenté par :

a) Des sulfates, des sulfo-esters que, depuis SALKOWSKI, il est classique de considérer comme le « soufre acide » ($1/10^{\text{e}}$ d'éthers sulfates ou sulfo-conjugués ; $9/10^{\text{e}}$ de sulfates miné-

raux). (Nous parlerons surtout ici du soufre organique urinaire dont le dosage a été le plus discuté et qui présente le plus d'intérêt).

b) Le soufre non oxydé ou soufre neutre, formant un ensemble de corps organiques assez mal définis, tout au moins en ce qui concerne les corps de poids moléculaire élevé, faisant partie de l'adialysable.

Sur 100 parties de soufre urinaire, la répartition (variable avec l'espèce) est la suivante :

	Singe	Homme
Soufre inorganique	60,9	87,8
Sulfo-esters	16,9	6,8
Soufre non oxydé	22,9	5,1

BLANCHETIÈRE

Les caractères de la ration et de la flore intestinale influent grandement sur la répartition du soufre oxydé entre les sulfates inorganiques et les sulfo-esters.

Notons que la proportion du soufre organique urinaire, rapporté au soufre total est assez différente avec les auteurs : 15 % d'après SALKOWSKI, 14 % d'après STADTHAGEN, 25,6 % d'après HEFTER, 20 % d'après LÉPINE, GUERIN et FLAVARD, 16,9 % à 18,3 % d'après BECK et BENEDIKT, 10,7 % d'après VOIRIN, 15 % d'après LEFÈVRE et RANGIER.

Parmi les corps organiques soufrés urinaires, on a souvent signalé :

1^o *Sulfocyanures*. Sa présence a été signalée pour la première fois par LEARED. Les dosages les plus récents donnent (SPRINSON et HETZGER) 0,00047 à 0,000167 par litre d'urine.

2^o *Cystine*. BAUMANN en a démontré la présence normale dans l'urine (0,01 gr. par litre). Pour LOONEY, BERGLUN et GRAVES, la moyenne d'excrétion journalière serait 0,030.

Il existe un trouble du métabolisme, où la proportion en atteint et même dépasse 0,50 par 24 heures. On cite des cas où la concrétion cystinurique a abouti à la formation de calculs vésicaux ; ce sont là des cas rarissimes.

Si MAGNUS-LÉVY, avec des régimes riches en protéines a pu, par la méthode polarimétrique, doser chez de tels malades 1,60 à 1,80 de cystine par 24 heures, SULLIVAN M. Y. et HESS W. C. n'ont trouvé par d'autres méthodes que des

traces de cystine libre dans l'urine normale. Après hydrolyse, la cystine augmente.

3^o *Taurine*. Elle n'existe qu'à l'état de traces, mais SAL-KOWSKI a mis en évidence l'acide tauro-carbamique.

4^o Des autres substances soufrées organiques, faisant partie de l'adialysable urinaire et encore mal définies, M^{me} ELIA-CHEFF avait d'abord extrait un corps azoté et soufré à fonction alcaloïdique. D'autres corps à composition complexe et à poids moléculaire élevé ont depuis été découverts.

BONDZYNSKI isole de l'urine des corps contenant un grand nombre de carboxyles COOH qu'il appelle acides auto-hydroxyprotéique, hydroxyprotéique, allohydroxyprotéique et urochrome. Corps azotés (3 à 5 % de l'azote total) comme l'ont démontré ABDERHALDEN et PREGI et GINSBERG. Azote non ammoniacal (DAMBROOSKI et BROWINSKI) mais aminé.

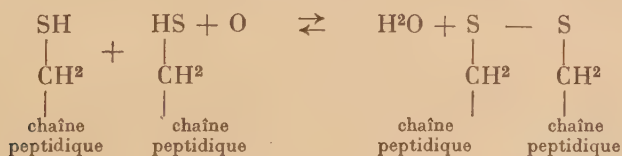
C'est LIEBERMANN qui dans les acides alloxyprotéiques, signale la présence de soufre (groupement SO₂OH) surtout sous forme d'acide éthéro-sulfurique. D'après GAUVINSKI, tout le soufre de l'adialysable n'est pas le soufre des acides oxyprotéiques et d'après C. VALLÉE, ce soufre oxyprotéique d'allure polypeptidique ne dépasse par 60 % du soufre total de l'adialysable.

L'urochrome. Au soufre acide oxyprotéique s'oppose le soufre neutre de l'urochrome, découvert par THUDICHUM.

L'urochrome contient environ (DOMBROVSKI) 2 % de soufre et 11 % d'azote. La quantité éliminée est 0,37 à 1,20 par jour, elle est d'ailleurs en rapport avec l'origine endogène et l'activité métabolique générale.

Comme l'ont précisé FISCHER et ZERIVECK, comme l'a vérifié RAUGIER, l'urochrome est un polypeptide contenant tyrosine, histidine, arginine, leucine.

Il est intéressant de noter que le soufre neutre de ce polypeptide permet la formation du système urochromogène-urochrome, forme oxydée et forme réduite, véritable système oxydo-réducteur qu'on peut ainsi schématiser (RANGIER).



LEFÈVRE et RANGIER ont repris tout récemment l'étude de la répartition du soufre organique urinaire normal et, d'après eux, on a les rapports suivants en première approximation.

Acide sulfocyanique	2,6 %
Polypeptides sulfoniques ($R...CO-NH...CH-SO_2OH$) et acide taurocarbamique	61,4 %
Polypeptides cystiniques ($R...CO-NH...CH_2-S-S-CH_2...CO-NH...R$) et faible quantité de cystine.....	25,0 %
Polypeptides méthioniques ($R...CO-NH...CH_2-S-CH_3$) et faible quantité de méthionine	11,0 %

HYPOSULFITE DE SODIUM ET GLUTATHION

LOEPER et ses élèves ont démontré que la teneur en glutathion du foie en particulier, et de l'organisme en général, augmentait si la charge soufrée était elle-même augmentée.

On sait, après les recherches de Louis MÉLON, que l'administration de cystine provoque une augmentation de glutathion ; de même (LOEPER) pour ce qui est du thiophène de la thiosinamine (BINET).

V. ARNOVLIEVITCH, opérant sur le pigeon, a noté une élévation du glutathion sous l'influence de l'hyposulfite de soude.

Chez le chien, après administration d'hyposulfite de soude, à la dose de 11 à 37 grammes en trois semaines, et quelques jours après l'administration de cette substance, on trouve, dans le foie, des chiffres de glutathion qui ont doublé (BINET et ARNAUDET, 1931).

Si, d'autre part, se plaçant dans des conditions pathologiques, après ligature chez le chien du canal cholédoque, qui amène d'ordinaire une chute du glutathion hépatique, on administre de l'hyposulfite de soude, à la dose de 5 grammes par jour, on trouve alors que le glutathion hépatique a gardé son taux normal.

La méthode de TUNICLIFFE (nitro-prussiate de soude comme indicateur) a en outre montré à BINET, VERNE et ARNAUDET (1932) que, sous l'influence de l'hyposulfite de soude, le chiffre de dosage s'élève considérablement dans les tissus, l'augmentation est nette pour le foie, la glande surrénale et le sang carotidien, à un moment où ces tissus ne paraissent pas contenir d'hyposulfite de soude.

Des lapins ont reçu de l'hyposulfite de soude (*per os* et dans la veine) : 11 à 37 grammes en 3 semaines. Sacrifiés, ces animaux ont donné quant à leur foie, leurs capsules surrénales,

et leur sang artériel, respectivement 440, 1420, .65 pour des chiffres normaux de 230, 712, 51.

La conclusion de ces faits d'intérêt capital est facile à tirer : nous possédons un moyen sûr et absolument inoffensif d'augmenter la teneur en glutathion de tout l'organisme.

Quoique jusqu'à présent, les variations pathologiques de cette teneur aient été surtout considérées comme ayant la valeur de témoin, n'a-t-on pas avec l'hyposulfite de soude, une médication symptomatique intéressante, et qui pourra, nous le verrons, donner des résultats très favorables, souvent inattendus ?

Le groupement sulfhydryle dans l'organisme

La part de loin la plus intéressante de l'action de l'anion S en général et de l'hyposulfite de soude en particulier, ressort à la formation *in vivo* de corps à fonction sulfhydryle, ou thiol.

Etudier l'action physiologique de ce groupement, c'est-à-dire étudier leur support aminé capital, le glutathion, revient donc, dans une certaine mesure, à étudier l'action biologique du thiosulfate sodique.

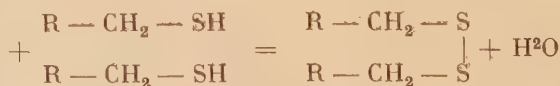
Le glutathion n'est cependant pas le seul corps à fonction sulfhydryle.

La cystéine

La *cystéine* est un dérivé thio-aminé de l'acide propionique, correspondant à la sérine



Inversement, par action d'un atome d'oxygène, la cystéine redonne la cystine avec formation de H₂O.

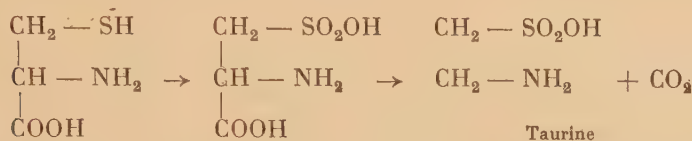


Dans les produits d'hydrolyse des protéines, on trouve la cystine qui résulte de l'union de 2 molécules de cystéine

avec perte de deux H —. Il s'agit donc d'un acide aminé et bi-basique.

On trouve jusqu'à 13 % de cystine dans la kératine des cheveux humains, 2,5 % dans le sérum albumine, 1,2 % dans le sérum globuline, 0,3 % dans la globine.

L'oxydation de la cystéine dans l'organisme conduit à l'acide cystéique et à la taurine.



La taurine, combinée avec l'acide cholalique, donne l'acide taurocholique.

La cystéine forme avec l'acide glutamique et le glycolle, un tripeptide : le glutathion, que nous étudierons bientôt.

Disons tout de suite que le glutathion peut également se trouver sous les deux formes oxydées et réduites. Ces deux formes sont solubles dans l'eau et permettent plus facilement que le groupe cystine-cystéine des oxydo-réductions (la cystine est en effet très peu soluble).

Signalons encore un autre amino-acide, la thiohistidine.

Thio-Histidine

On doit placer à côté de l'histidine ce nouvel amino-acide qui fait peut-être partie de certaines molécules protéiques, et dont un dérivé, la thio-histidine-bétaïne, a été isolé des globules sanguins sous le nom de thiasine (NEWTON, BÉNEDICT et DAKIN). C'est un produit cristallisé, dont la proportion n'excède pas 0,08 par litre de sang.

LA DESMOLYSE

Avant d'aborder l'étude, même résumée au possible, de la physiologie du glutathion, il faut parler des oxydo-réductions tissulaires, de ce que l'on appelle la desmolyse, c'est-à-dire, suivant la définition de NEUBERG et OPPENHEIM, l'ensemble des processus enzymatiques qui interviennent lorsque l'action des hydrolasés sur les substances alimentaires sont terminées, qui amènent ces substances à l'état final de désagrégation en mettant en liberté l'énergie qu'elles renferment.

Stades de la desmolyse.

Dans le cas le plus général, il s'agit d'une dégradation progressive qui comprend deux phases.

D'abord des processus anoxybiotiques appelés fermentations, dominés surtout par les déhydrases, qui conduisent à des corps plus simples, oxydés ou réduits, loin de toute action de l'oxygène libre. Puis les processus oxybiotiques ou respiration dominée par les catalases et oxydases qui conduisent aux formes ultimes de CO_2 ou H_2O , mettant en jeu des oxydations profondes.

On peut donc retenir de ces définitions que l'oxybiose, n'agit que sur des molécules déjà simplifiées, substances intermédiaires telles que l'acide lactique, l'alcool, subsistant d'ailleurs comme produits de fermentations si pour des raisons pathologiques ou normalement biologiques, l'oxybiose n'a pas lieu.

Deux théories ont paru s'opposer au sujet de ces divers processus. Sans entrer dans leur détail, qui déborderait le cadre du présent travail, on peut ainsi les schématiser.

Pour WIELAND, les ferments n'ont pas pour action de provoquer une fixation d'oxygène, mais plutôt de favoriser une

déshydrogénation en activant l'ion H et en le rendant capable de se combiner en un composé plus ou moins stable à l'O moléculaire.

Ainsi, la transformation de l'alcool en acétaldéhyde, au moyen de platine divisé, et qui peut se produire en l'absence d'oxygène à condition qu'un autre corps soit présent, comme la quinone ou le bleu de méthylène, qui soit accepteur d'hydrogène.

Pour WARBURG, au contraire, c'est l'O qui est activé ; c'est la molécule O_2 qui est transformée en « oxygène capable de réagir » (OPPENHEIMER). Il s'agit surtout d'une fixation d'électrons. L'ion O forme avec H — dès sa mise en liberté soit OH, soit un peroxyde métallique (Fe) ou se lie à un reste organique. Puis l'oxygène est restitué sous forme atomique.

On a pu constater que ces théories ont chacune leur portée dans la respiration cellulaire.

Les déshydrases de WIELAND jouent le grand rôle au stade anoxybiotique, les ferments de WARBURG au stade oxybiotique. L'H activé se combine à l'O activé à son tour, non à l'O moléculaire.

Ajoutons d'ailleurs qu'il s'agit d'une règle générale mais non absolue. C'est l'O moléculaire qui joue dans l'oxydation des sucres, par exemple.

Ainsi, toute l'activité catabolique cellulaire, la vie intime de l'ensemble nucléo-protoplasmique, sont réglées en gros par un système d'échange d'oxygène et d'hydrogène, échange souvent réciproque, souvent équilibré par un retour incessant de la molécule active vers son état primitif, par des échanges d'énergie, activité permanente où maint auteur a pu situer la vie elle-même de la cellule.

ROLE DU GLUTATHION DANS LES OXYDO-RÉDUCTIONS TISSULAIRES

Le pouvoir oxydo-réducteur des tissus avait été reconnu et exploré grâce à la réaction au bleu de méthylène. En 1874, DUMAS constata que la levure de bière hydrogénait le soufre en hydrogène sulfuré. DE REY PAILHADE, dès 1888, appelait « philothion » la substance cellulaire protéidique responsable de la réaction d'oxydo-réduction.

Plus tard, en 1929, il l'appela « philothéion », y ayant décelé la présence de S sous forme de cystéine.

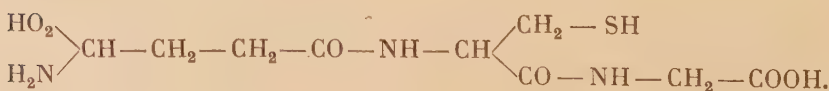
En 1903, GOLA montrait que les tissus végétaux, surtout ceux d'activité cellulaire intense, donnait une réaction de recherche de la cystine (la réaction de MORNER au nitroprussiate) positive.

De la comparaison entre l'action réductrice de quelques corps sulfhydrylés (acide thiolactique, thioglycolique, cystéine) et des tissus eux-mêmes, HEFFTER (1908) put conclure à la présence de complexes *R-SH* intervenant dans les oxydo-réductions.

Cette hypothèse fut confirmée quand on put démontrer que le potentiel d'oxydo-réduction des tissus en anaérobiose correspondait à celui de l'équilibre cystéine-cystine.

On pouvait donc dès lors conclure que le pouvoir oxydo-réducteur des tissus était conditionné par la présence des groupes SH et S-S, en équilibre instable, et dont le support était la cystéine ou un corps la contenant.

Enfin, en 1921, HOPKINS découvrait le glutathion. Après l'avoir cru un dipeptide, en 1929, HOPKINS montrait qu'il s'agissait en réalité d'un tripeptide; glutamyl-cystéinyl-glycine :



Ajoutons d'ailleurs que, au cours de ces dernières années, les substances responsables du potentiel d'oxydo-réduction ont fait l'objet d'études approfondies. On les a, pour la plupart, isolées, déterminé leur composition chimique et leurs propriétés, certaines ont été obtenues par synthèse.

Ces substances sont essentiellement différentes quant à leur composition chimique : on y trouve des co-diastrases (co-ferments pyridiniques de CHRISTIAN et WARBURG), des acides organiques (acides fumarique et succinique), des vitamines (acide ascorbique, vitamine B₁, flavines), des pigments (cytochrome) et en particulier le cytochrome C dont THEORELL a fait récemment la synthèse et qui est un corps ferro-soufré. Enfin des acides aminés : cystine, des polypeptides : glutathion.

Ce dernier, dont l'importance apparaît de jour en jour plus grande, nous occupera seul.

Nous ne parlerons pas des méthodes d'extraction du glutathion, modifiée récemment par M^{lle} REGNIER dans le sens d'un plus grand rendement, et de sa caractérisation, que BINET et WELLER ont perfectionné ces derniers temps.

Et nous en viendrons à son étude physiologique.

Nous ne pouvons, dans le cadre limité que nous nous sommes fixé, que passer en revue les données actuelles concernant les propriétés du glutathion ; à ce point de vue, posons dès maintenant en principe que le glutathion, catalyseur des oxydations tissulaires est constant dans toute cellule et se trouve à un taux élevé dans les cellules actives, en particulier celles qui sont en voie de croissance.

Ajoutons encore que JOYET-LAVERGNE, utilisant dans une méthode histo-chimique originale, la nouvelle technique de dosage de glutathion de BINET et WELLER, a pu démontrer tout récemment la présence du glutathion dans le chondriome cellulaire. GIROUD l'avait déjà montré présent (1930) dans tout protoplasme : BOURNE aussi, plus tard (1935) : un tel support montre déjà quel pourra être le rôle du glutathion dans les phénomènes nucléo-protoplasmiques.

Ubiquité du glutathion dans le domaine végétal : DE REY PAILHADE le trouva dans la levure de bière et les jeunes

pousses d'asperges. KOZLOWSKI le trouva également dans un grand nombre d'organes végétaux.

WHITE, en 1920, insistait sur sa présence dans les tissus à respiration intense, et dans tout le règne végétal, sauf les Algues. NIGHTINGALE, SCHERMERHORNE et ROBBINS concluent à sa présence dans le tabac ; JOYET-LAVERGNE, en 1927, conclut de même chez les Phanérogames, les Prêles, les Algues et même les Champignons.

Pour ce qui est des bactéries, CALLOW et ROBINSON ont trouvé beaucoup de glutathion chez les espèces à reproduction intense, et MESSING, en 1934, montre que les composés sulfhydrylés stimulent la croissance des bactéries aérobies ou anaérobies.

Pour ce qui est du règne animal, SCHEARER trouva beaucoup de glutathion dans le sperme et les œufs de *Echinus miliaris* (oursins), JOYET-LAVERGNE chez les Protozoaires, les Grégaires, chez *Bufo vulgaris*, *Helix Pomatia*.

BLANCHETIÈRE et MÉLON montrèrent que les Poissons renferment peu de glutathion ; les Arthropodes beaucoup plus, les Coelentérés, Echinodermes, Mollusques et Arthropodes, des taux intermédiaires.

De nombreux autres auteurs ont montré l'extrême diffusion du glutathion dans le règne animal.

Chez l'homme, la quantité de glutathion dans les divers organes, avait été déterminée entre autres par BLANCHETIÈRE et BINET. Ils avaient constaté que les glandes endocrines sont riches en glutathion réduit ; la surrénale surtout et en particulier dans sa partie corticale ; le foie venait ensuite, puis le rein, la rate, le muscle, le poumon.

Des dosages plus récents de BINET, à l'aide de sa méthode de dosage, électif du glutathion (éliminant l'acide ascorbique et l'ergothionéine) ont donné l'ordre suivant : foie, rate, surrénales, pancréas, thyroïde, muscle squelettique, cœur, sang.

Les glandes endocrines, en particulier, foie et surrénale, interviennent activement dans la formation *in vivo* du glutathion.

BINET et ses élèves, perfusant des surrénales de chien, avec du sang additionné d'acide glutamique et de cystéine, trouvent dans le perfusat beaucoup plus de glutathion que dans le sang initial.

Le rôle du foie est également de première importance, nous le verrons mieux un peu plus loin.

Le régime alimentaire ne semble pas avoir d'influence sensible (BLANCHETIÈRE et BINET) 1931 ; mais on verra que l'augmentation de la charge soufrée de l'organisme a pour parallèle l'augmentation du glutathion.

Signalons enfin que la teneur en glutathion des muscles lisses est plus grande que celle du cœur, plus grande elle-même que les muscles striés (BLANCHETIÈRE, BINET), ces derniers résultats sont parallèles à ceux qui ont été indiqués par BLOOR pour la détermination de la teneur en lipoides phosphorés des mêmes muscles. Constatation plaidant en faveur de l'utilisation de ces lipoides en présence de glutathion (THOMAS).

Voici les chiffres de BINET :

	Glutathion réduit	Glutathion total
Foie	171	186
Rate	120	133
Surrénales	111	114
Pancréas	125	132
Thyroïde	74	79
Muscles squelettiques	37	49
Cœur	76	92
Sang	23	27

(mmgr. pour 100 gr. de tissu frais)

ACHARD avait trouvé — ancienne technique — 356 à 502 milligrammes de glutathion réduit par litre de sang. Les hématies en forment le support principal.

Rôle oxydo-réducteur du soufre et du glutathion

Le rôle du soufre dans les oxydo-réductions tissulaires paraît extrêmement important.

L'ubiquité du soufre, présent dans toute substance pro-

téique, vivante, avait depuis longtemps attiré l'attention sur lui.

REY-PAILHADE avait constaté que les tissus qui produisent le plus d'H₂S sont ceux qui consomment le plus d'oxygène libre.

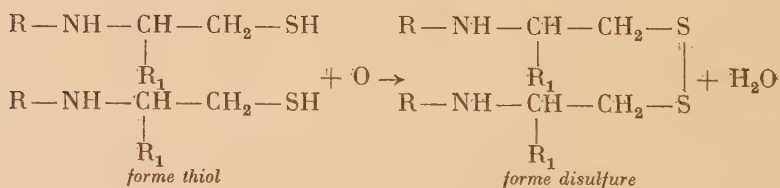
VINCENT disait que « toute matière albuminoïde a la propriété de transformer le soufre en hydrogène sulfuré et la formation de ce corps est fonction directe de l'oxygénation des tissus ».

Pour FLURIN, il s'agit d'une action « catalytique » du soufre ; MOUREU parle de son « action catalytique propre ».

Dans le sens où un catalyseur représente un élément intervenant activement dans une réaction chimique, transportant par exemple un ion actif d'une molécule à l'autre, passant souvent elle-même par une série de transformations équilibrées, la définition « catalytique » du soufre est sans doute vraie.

Le glutathion représente le support biologique de ce soufre transporteur d'hydrogène et clef des oxydations anaérobies.

On sait que le glutathion peut se présenter sous les deux formes :



Désignons par GS-SG la forme disulfure et GSH la forme thiol, si on désigne par G le reste aminé.

Ces deux formes solubles dans l'eau et les liquides organiques permettent plus facilement que le système cystine-cystéine des oxydoréductions réversibles (la cystine est en effet très peu soluble).

L'expérience montre que si du tissu musculaire frais est épuisé à l'eau froide, il a perdu le pouvoir de réduire le bleu. Si on ajoute une solution étendue de la forme disulfure GS-SG, le système formé réduit aussi le bleu de méthylène. Le tissu lavé a donc réduit immédiatement le glutathion en sa

forme thiol. La forme sulfhydryle SH-HS pouvant seule fournir l'H réducteur, le glutathion apparaît ainsi comme un accepteur d'hydrogène, remarquablement approprié au transport de cet élément : il transporte, par exemple, H_2 des substances oxydables du tissu sur le bleu. Mais il peut aussi, suivant un autre schéma, prendre cet H_2 à une molécule d'eau dont l'oxygène est alors pris par les constituants du tissu.

Le système glutathion-tissu est thermostable et résiste au chauffage à 100° . On a tout d'abord supposé que le passage de GSH à GS-SG est un phénomène d'autoxydation pur. Cependant, la transformation de la cystéine en cystine par l'oxygène de l'air, ne se produit qu'en présence de fer, au moins sous forme de traces (WARBURG et SALENNÀ). HOPKINS a fait alors étudier l'oxydation du glutathion dans ces conditions et ses collaborateurs HARRISON et THURLOW ont constaté qu'ici également, la présence du fer est indispensable, ce qui présente un grand intérêt au point de vue de la théorie de WARBURG, exposée plus haut.

Le cuivre catalyse aussi l'oxydation du glutathion dans les solutions de pH 7,27, tandis que le manganèse n'a pas d'effet (VOEGTLIN). Cette oxydation a lieu rapidement quand on ajoute du glutathion au sérum sanguin ; la quantité de cuivre que renferme le sérum suffit pour expliquer le phénomène.

Réduire en GSH le GS-SG est une propriété du tissu vivant. On a pu le prouver, on vient de le voir, en ajoutant à du tissu musculaire frais une solution de glutathion sous forme disulfure et, en abandonnant à l'abri de l'air, on retrouvait du GSH.

Le glutathion existe sous les deux formes dans les cellules, et on sait que sa forme thiol en présence de fer, devient autoxydable. Cependant, son rôle comme catalyseur intermédiaire n'est pas exactement défini. D'abord la réversibilité du système $2\text{ G-SH} \rightleftharpoons \text{GS-SG}$ n'est pas certaine (THOMAS), d'autre part, GS-SG ne joue pas le rôle d'accepteur en présence des déshydrases (BERTHO). Il existerait dans les cellules un système thermolabile, de nature protéique, capable d'hydrogéner GS-SG (HOPKINS).

Le rôle du Glutathion

L'action de ce corps dans les cellules ne peut être expliqué par la simple hypothèse de l'existence d'un système oxydo-réducteur réversible. Il doit exister entre la forme thiol et la forme stable disulfure un produit intermédiaire encore inconnu, qui joue le rôle d'un accepteur en présence de déshydrases, ce que ne fait pas la forme disulfure en général.

La forme G-SH est oxydée en forme G-S-S-G, en présence d'oxygène moléculaire, à condition que le fer soit présent : il y a production de peroxyde d'hydrogène. Il y a eu probablement formation d'un complexe glutathion-métal, analogue au complexe-fer-cystéine.

Le glutathion semble ainsi constituer dans les conditions des échanges vitaux de la cellule, un véritable système oxydo-réducteur réversible.

Le rôle que peut jouer le glutathion dans le mécanisme de la respiration cellulaire (BIGWOOD et THOMAS ; 29 juin 1935, *C. R. S. de Biol.*) est ainsi resté longtemps obscur. On savait que le glutathion ne se laissait pas réduire *in vitro* par l'acide succinique en présence d'une préparation de succino-déshydrase (HOPKINS et DIXON, *J. of Biol. théor.*, 1922, 7.54, p. 517) ni par la xanthine en présence de xanthine déshydrase (ELLIOT). On sait maintenant que le glutathion exerce une action cofermentaire comme transporteur d'hydrogène, dans la formation anaérobie dans le foie d'acide lactique à partir du méthylglyoxal (LOHMANN, BARRENSCHEN).

Deux autres préparations déshydrasiques sont capables de réduire le glutathion oxydé : celle de la glucose déhydrogénase du foie (MANN) et celle d'un hexose-phosphate additionné d'un extrait fermentaire de Warburg et Christian (MELDRUM et TARR).

D'autre part, MELDRUM (1930) pensait que le glutathion ne pouvait jouer le rôle de réducteur vis-à-vis du cytochrome dans la respiration aérobie fonctionnant par le système au cytochrome (celui-ci ne serait pas réduit dans les cellules de la levure).

D'autres auteurs étaient du même avis.

« On doit admettre qu'entre glutathion et respiration cellulaire (aérobie) il n'y a aucun rapport » (VOEGTLIN).

« L'hypothèse d'une fonction du glutathion comme catalyseur intermédiaire de la respiration doit être abandonnée » (E. BUMM).

Or, BIGWOOD et THOMAS examinant l'action *in vitro* du glutathion réduit sur l'oxycytochrome C ont constaté la réduction rapide et facile de ce dernier.

Le glutathion est donc bien un agent transporteur d'hydrogène, il peut fixer l'hydrogène mobilisé par certaines préparations déshydrasiques. D'autre part, le glutathion est capable de céder l'hydrogène qu'il transporte à l'oxygène du cytochrome. Il jouerait ainsi un rôle actif, même dans la phase oxybiotique.

FERNANDO BELO PEREIRA (*C. R. Soc. Biol.*, p. 620, 17 juillet 1936) suppose que par un certain mécanisme de réaction un échange mutuel de groupes sulfhydriques pourrait se produire entre les dérivés métaboliques sulfurés et des composés non sulfurés en déterminant, soit le dédoublement, soit la synthèse de certaines substances physiologiques comme la cystine, le glutathion, l'insuline et peut-être des sulfocyanides et la vitamine B₁. Ces transports bio-chimiques auraient lieu dans des conditions anaérobies avec libération passagère d'H₂S.

On ne sait encore avec assez de précision quelles sont les catégories de corps qui peuvent subir l'action oxydante du glutathion. On sait toutefois et on a vu que les acides gras non saturés rentrent dans ce cas, soit qu'ils se trouvent à l'état d'esters de la glycérine, soit qu'ils fassent partie de la molécule d'un phosphatide. L'ester glycérique de l'acide linoléique, émulsionné dans un liquide de pH convenable (environ 6) absorbe légèrement l'oxygène de l'air. La présence de petites quantités de glutathion sous forme thiol catalyse énergiquement cette oxydation, tandis que la forme disulfure ne produit rien, si du tissu vivant, capable de la réduire, ne l'accompagne.

BLANCHETIÈRE et LÉON BINET ont confirmé ces faits. De plus, ils ont constaté que la téτανisation galvanique du

muscle conduit à une diminution nette et constante de sa teneur en glutathion réduit. L'utilisation par le muscle des acides gras dans les derniers stades de la tétanisation explique cette diminution.

D'après HOPKINS, l'oxydation de certaines protéines, en milieu neutre ou alcalin, peut aussi avoir lieu en présence de la forme disulfure du glutathion, à condition que ces protéines possèdent un groupe thiol. Ce groupe, bien que résistant à l'action de l'oxygène moléculaire, s'oxyde en présence du glutathion qui est lui-même réduit.

Il est intéressant de rappeler ici le rôle important joué dans ces phénomènes par la concentration en ions hydrogène. Dans l'oxydation des protéines citée plus haut, l'action est totalement arrêtée si le pH s'élève jusqu'à 4,5. En présence de tissus frais et de glutathion sous forme disulfure, si on ajoute du bleu de méthylène, la réduction de ce colorant est extrêmement ralentie dès qu'on élève la concentration en ions H jusqu'au $\text{pH} = 6,8$; elle devient aussitôt accélérée si le pH est porté à 7,4, ce qui constitue pourtant une faible variation. On admet que, en milieu acide, le groupe-S-S du glutathion agit comme accepteur d'hydrogène, mais que le composé réduit ainsi formé est trop stable pour transférer son hydrogène à un autre accepteur. Au contraire, en milieu neutre ou alcalin, ce transport a lieu et l'hydrogène est utilisé pour réduire le bleu de méthylène.

Rôle d'activation enzymatique du Glutathion

Un certain nombre d'enzymes peuvent être activées par le glutathion, surtout les protéinases et en particulier les papainases.

Cette activation paraît due à ce que le groupe sulfhydryle se combine avec des traces de métaux lourds qui paralysent les ferments, mais il peut s'agir aussi d'un déplacement du potentiel d'oxydo-réduction, comme dans le cas de l'arginase. Seule la forme thiol a un rôle actif, c'est-à-dire, qu'en présence d'oxygène, les protéases cellulaires sont inactives et ne demeurent actives qu'en l'absence d'oxygène.

L'inverse a lieu pour l'amylase qu'il active seulement sous forme oxydée GS-SG (THOMAS).

Le glutathion apparaît ainsi comme un régulateur de l'action enzymatique.

En 1930, WALSCHMIDT-LEITZ et ses collaborateurs identifièrent au glutathion réduit la zookinase, activateur naturel des cathepsines et des carboxylpeptidases de diverses cellules glandulaires. Et GRASSMANN, SCHONEBECK et ECBELER considéraient comme identiques le glutathion et la phytokynase, activatrice naturelle de toutes les protidases végétales. Mieux encore, ces auteurs montrèrent que l'on peut extraire du glutathion cristallisé de la phytokynase de levure et de la zookinase du foie. Ce glutathion présente des propriétés activantes. Cependant, s'il a un rôle essentiel, il n'a pas un rôle d'activation universelle.

Son oxydation le rend inactif : le manque d'oxygène le réduit et lui restitue son activité. Il faut donc supposer un équilibre entre l'état d'oxydation du protoplasme et l'usure de celui-ci par les enzymes protéolytiques.

GRASSMANN et WALSCHMIDT-LEITZ furent ainsi conduits à admettre une liaison entre l'activité des enzymes protéolytiques endo-cellulaires et la respiration cellulaire : la proportion de glutathion réduit, déterminé par le potentiel d'oxydo-réduction, déterminant à son tour l'activité des cathepsines.

Cependant, en 1933, MASCHMANN et HELMERT montrent que KCN active la papaïne et la cathepsine en réduisant les groupements actifs — S-S en SH, — sans voir de relation entre la respiration et la protéolyse endocellulaire.

BERSIN et LOGEMANN (1933) expliquent l'activation de la papaïne par le glutathion réduit, par la réduction de l'enzyme oxydée — S-S- réduit en — SH-. En effet, des oxydants tels que le peroxyde d'hydrogène, la quinone inactivent la papaïne ; mais le glutathion réduit la réactive comme d'ailleurs l'hydrogène sulfuré, les sulfites. Il s'agit donc d'un phénomène réversible conditionnant la protéolyse.

BERSIN montra que l'oxydation des groupements actifs — SH de l'enzyme en groupements — S-S — par les ultraviolets inactivait la papaïne.

MAYR et BORGER (1936) montrent que le glutathion réduit active la cathepsine de la rate.

HELLERMANN et PERKINS, grâce au glutathion réduit, rendent active une papaïne inactivée par l'oxygène de l'air en présence de catalyseurs (Fe, Cu).

PURR montra que l'inactivation de la papaïne et de la cathepsine évolue parallèlement à la diminution des groupements sulfhydryles. Pour lui, papaïne et cathepsine sont des protéines sulfurées dont la forme active comporte des groupements — SH et la forme inactive des groupes — S-S —.

Pour ce qui est de la glycolyse musculaire, EMBDEN, DENTISKE et KRAFT montrent que si la production d'acide lactique par le muscle est indépendante du glutathion, ce dernier conditionne la transformation du méthylglyoxal en acide lactique.

Pour LOHMANN, le glutathion réduit, capable de réactiver l'enzyme inactivée par la pancréatine, serait la coenzyme nécessaire de la glyoxalase.

GIRSAVICIUS et ses collaborateurs expliquent l'action inhibitrice de la pancréatine sur la glyoxalase par la libération d'acides aminés (histidine) dont l'action est contrebattue par une addition de glutathion.

Pour BORCHART et PRINGSHEIM l'amylase pancréatique, inhibée par le Cu, est réactivée par le glutathion.

L'acide iodacétique qui détruit le glutathion inhibe la fermentation de la levure (SCHROEDER, WOODARD et PLATT).

Les groupements sulfhydryles diminuent ou suppriment l'action toxique des polyphénols (pyrocatechine, hydroquinone) sur l'uréase.

PALIT et DHAR montrent que le glucose est oxydable à l'air en présence de glutathion.

En 1935, COHEN et SHWACHMAN montrent que le glutathion réduit réactive l'hémolysine du pneumocoque inhibée par oxydation. D'autres réducteurs : cystéine, hydrogène sulfuré, acide ascorbique et — fait digne d'être retenu — *l'hyposulfite de soude* la réactivent de même.

MAWSON montre que le glutathion aide à empêcher l'autoxydation dans les tissus de l'acide ascorbique, oxydation catalysée par Cu et Fe.

Cependant, en 1934, SCHAFFNER et BAUER, ont montré que les corps à fonction sulfhydryle inhibaient les phosphatases du rein et de la levure, et la même année GREEN, STICKLAND et TARR ne peuvent produire de réaction couplée entre deux déshydrogénases par le glutathion, pas plus d'ailleurs qu'avec les autres substances connues comme oxydo-réductrices.

Il reste malgré tout infiniment probable que le glutathion réduit — le groupe sulfhydryle SH — joue un rôle d'activant vis-à-vis d'un grand nombre de diastases. L'hypothèse extrêmement séduisante de GRASSMANN et WALSCHMIDT-LEITZ, suggérée par le rôle activant du glutathion réduit, montre comment peuvent se rejoindre dans l'intimité protoplasmique des phénomènes capitaux de la vie cellulaire.

Glutathion et croissance

HOPKINS et ACKROYD, en 1916, admettaient que la cystine jouait un rôle important dans la croissance.

Plus tard, SHEARER découvre dans le sperme et les œufs de « *Echinus Miliaris* » des quantités importantes d'un corps à fonction sulfhydryle.

LEWIS, en 1924, constate que la karyokynèse s'accompagne d'un phénomène mitochondrial caractéristique qu'il rapporte à une action de corps sulfhydrylés.

L'action empêchante du cuivre sur le développement des tétards et des spirogyres est annulée par la présence de glutathion (VOEGLIN, JOHNSON, DYER, 1925).

Etudiant le développement de l'embryon de poulet, MURRAY observe que la concentration du glutathion est maximum aux stades précoces, qu'elle diminue quand la taille augmente. La même année (1916), DENNY affirme que ces résultats se retrouvent quant à la croissance des tubercules de pomme de terre qui est stimulée par la thio-urée, et par plusieurs corps à fonction SH.

Les travaux remarquables de HAMMET viennent confirmer et consolider ce que l'on sait déjà de l'action du groupe SH sur la croissance.

Il constate d'abord que les sels de plomb arrêtent la croissance des jeunes racines, et que cet arrêt de croissance est localisé aux endroits où elle est d'ordinaire la plus marquée. Fait intéressant, tandis que la croissance par grossissement cellulaire continue, les mitoses, elles, sont complètement inhibées.

Le sel métallique se retrouve dans les noyaux sous forme d'un complexe plomb et substance sulfhydrylée, laquelle est probablement du glutathion.

Ainsi le glutathion ou plus exactement le groupe SH conditionne, par sa présence, la mitose cellulaire, non pas en augmentant l'assimilation, puisqu'il semble au contraire que l'accroissement volumétrique individuel de la cellule soit diminué, mais en agissant directement sur la multiplication cellulaire. Il s'agit donc, dit HAMMET, d'une véritable hormone de division cellulaire végétale. Et il ne tardera pas à étendre expérimentalement cette notion à l'animal.

Hors les phénomènes de croissance proprement dit, il est un cas où la multiplication cellulaire joue un rôle important : il s'agit de la réparation des plaies, du processus tissulaire de la cicatrisation.

Déjà en 1921, HABERLANDT parlait d'une « hormone de blessure » (Wundhormon) et REICHE réaffirmait cette notion en 1924, montrant que les autolysats de tissus favorisent la mitose. Or, HAMMET démontra qu'on pouvait trouver la cystine en abondance dans ces autolysats. Il démontra d'autre part que la positivité de la réaction des corps à fonction sulfhydryle est beaucoup plus marquée s'il s'agit d'un tissu lésionnel, et, avec REIMANN, montra que l'application sur une blessure de corps à fonction sulfhydryle en hâtait la guérison. Donc, dit HAMMET, il existe en effet une « hormone de blessure », et c'est le glutathion, support biologique du groupe SH.

Allant plus loin, à propos de la régénération de la pince amputée du crabe, effectuant des mesures planimétriques et comptant les mitoses, il put démontrer que le groupement SH était l'excitateur de ces mitoses et que le groupement SO en était le freinateur.

En définitive, ce serait l'équilibre réciproque de SH et de ses dérivés oxydés qui jouerait.

Dans le glutathion, en effet, la seule cystéine stimule la multiplication cellulaire, le glycolle agit sur la régénération cellulaire ; l'acide glutamique, sur la différenciation cellulaire (HAMMET).

Et les chromosomes des cellules en voie de division seraient plus gros après traitement par corps sulfhydrylés.

HAMMET oppose sa conception chimique de l'excitation mitotique, à la conception de GURWITCH dont on connaît la

théorie des rayons mitogénétiques. Pour HAMMET, ces rayons n'agiraient qu'en activant les enzymes protéolytiques qui libèrent les corps sulfhydrylés.

En dehors de HAMMET dont le travail méthodique et persévérant apporta des acquis précieux, d'autres auteurs s'intéressèrent à la question.

BAKER, en 1929, confirme que SH stimule, non l'accroissement cellulaire, mais la multiplication.

En 1930, VOEGTLIN et CHALKLEY attribuent au glutathion une action plus élective sur la division nucléaire que sur la division protoplasmique.

VIVARIO et LECLoux montrent qu'avant germination, le glutathion apparaît dans la graine de *Pisum Sativum* (pois ordinaire).

REUMANN (1930) constate que si on applique sur la peau rasée de souris un corps à fonction SH en solution, l'épithélium est, à ce niveau, 2 à 3 fois plus épais qu'ailleurs.

RAPKINE, travaillant sur l'œuf d'Oursin et des Protozoaires montre que les corps sulfhydrylés sont en concentration maximum avant la division ; que ce phénomène s'explique peut-être par une protéolyse mais que, de toutes façons, ces corps sulfhydrylés conditionnent la mitose par leur présence.

COLDWATER remarque que le taux du glutathion augmente pendant la régénération de *Planaria maculata*.

Dans le bourgeon terminal en prolifération active de *Pélagonium zonale* (Géraniacée), le glutathion est très abondant (BINET et MAGROUX, 1931).

Chez l'embryon de porc, le taux du glutathion, qui tend ensuite à diminuer, est très élevé au début (WILKERSON et GORTNER, 1932).

ROUDONI et POZZI, confirmant l'avis de HAMMET, déclarent que SO et SS, inhibent la multiplication cellulaire, mais que SH a un rôle spécifique d'excitation.

WHITE, la même année, travaillant sur des radicules de blé, cultivés sur milieu synthétique, se range à la même opinion, ainsi que GAUTHERET le fera en 1935, constatant que le chlorhydrate de cystéine peut accélérer de 30 % la croissance de racines isolées.

Le jus embryonnaire dont on se sert pour les cultures de

tissus est bien plus actif en présence de SH (HUPER et RUSSEL, 1933). VERNE et Mme VERNE SOUBIRAN, confirment, en 1938, que le glutathion doit en effet être présent dans le jus embryonnaire, mais que son augmentation quantitative ne paraît pas jouer un grand rôle.

Alexis CARREL et Charles LINDBERG communiquant à propos de la culture d'organes entiers d'animaux saignés, enlevés avec toutes leurs connexions nerveuses et vasculaires, et entretenus physiologiquement en vie grâce à l'appareil de LINDBERG, régulateur de pression, de rythme de pulsations, déclarent que ces organes doivent être perfusés avec les liquides « activateurs de croissance » où il est nécessaire d'ajouter, outre les protéines hydrolysées, de la cystéine, du glutathion, de la vitamine A.

JOYER-LAVERGNE considère le glutathion comme indispensable à la croissance (1935).

DELÉTANG, travaillant sur l'embryon humain, note son taux élevé de glutathion dès le début de la gestation. C'est ainsi que l'on a, d'autre part, attribué le retard à la multiplication cellulaire apporté par les rayons X ou ceux du radium à l'influence de ces rayonnements sur le glutathion tissulaire.

COLDWATER montre que le taux du glutathion des Turbellariés est abaissé après exposition aux rayons X.

HAMMET, GREEN et DAVENPORT, rapportent au rayonnement du radium l'oxydation en groupes SO inhibiteurs, des groupes SH excitateurs d'où influence retardatrice sur la croissance et la différenciation.

BINET et ARNAUDET, THOMPSON et VOEGTLIN, BIERICH et ROSENBOHM trouvent dans le foie d'un animal en croissance une teneur en glutathion élevée.

Ajoutons enfin que, interrogeant la glutathionémie, DELÉTANG, LEMELAND, PARAF et DESBORDES, ont constaté qu'elle est d'autant plus élevée que l'individu est plus jeune. Très élevée chez le fœtus, elle reste élevée chez l'enfant, diminue vers la sixième année et se stabilise jusqu'à la mort.

Ces tout derniers temps encore, BRACHET (16 juillet 1938) étudiant l'action de l'acide mono-iodacétique et du fluorure sur le développement et le métabolisme des œufs d'Amphi-

biens, concluait en faveur de l'intervention active des protéines sulfhydrylées dans la morphogenèse.

Signalons cependant que, au milieu de cet accord parfait, quelques auteurs ont élevé une voix discordante.

SUN, en 1930, MARGULIS et GREEN, GANT, en 1931, n'ont pu retrouver l'action excito-mitotique du groupe sulfhydryle. Il est vrai qu'HAMMET leur reproche à ce sujet, des défauts de technique.

EVANS TITUS (1933) ne remarque pas non plus chez les embryons de « *Melanoplies differencialis* » de présence particulièrement marquée de groupes — SH.

Il reste cependant quasi-évident que les groupements sulfhydrylés jouent dans la multiplication cellulaire un rôle important, voire capital.

Nous n'irons pas cependant jusqu'à donner à ce phénomène vital, comme le fit HAMMET, une expression purement chimique. Nous pensons qu'un intérêt puissant s'attache à la découverte des rayons mitogénétiques de GURWITCH.

Nous n'oublions pas d'autre part que si, au niveau d'une blessure, les groupements sulfhydrylés, témoins d'après HAMMET, de la reconstruction cellulaire, sont très abondants, nous n'oublions pas, disons-nous, qu'à ce même niveau, apparaît un phénomène physique : la suppression de la charge positive normale de la surface de tout tissu vivant.

Ainsi se mêlent intimement ce qui, suivant une phraséologie de plus en plus périmée, peut s'appeler le physique et le chimique.

Ce ne sont, accessibles à des instruments de mesures différentes, que les expressions de phénomènes primordiaux, ioniques, atomiques, et où jouent en dernière analyse, comme nous avons souvent entendu le répéter notre maître JAUSION, protons, électrons et photons.

Hyposulfite de soude et croissance

Dans ces conditions, il était intéressant de savoir quel rôle pouvait jouer l'hyposulfite de soude, facteur de soufre non oxydé et facteur d'augmentation glutathionique.

A ce sujet, BINET et VERNE ont expérimenté sur des têtards (*rana temporaria*).

Il a constaté que les têtards soumis à l'action de l'hyposulfite de soude se métamorphosaient beaucoup plus vite que les témoins.

C'est ainsi que, pour résumer un de leurs protocoles d'expériences, si l'on dispose trois lots de dix têtards chacun : un lot témoin, un lot traité avec 0,5 gr. pour 1000 d'hyposulfite de soude, le troisième avec 1 gramme pour 1000, on peut noter que : vingt jours après, alors que les têtards témoins et ceux traités avec la plus basse dilution de sel n'ont subi aucune modification, quatre des dix autres têtards ont des pattes postérieures naissantes.

Après 25 jours, toujours pas de modification chez les témoins, quatre des têtards de la dilution 0,5 pour 1.000 ont des pattes postérieures naissantes. Enfin, un mois après, les têtards témoins n'ont pas commencé leur métamorphose ; les animaux traités avec la concentration à 0,5 pour 1.000 ont tous des pattes postérieures bien développées et les autres ont tous quatre pattes, et une queue en régression presque totale.

Il n'est pas jusqu'à la croissance végétale qui ne soit influencée par la présence de l'ion soufre du thiosulfate sodique.

BERTHELOT et ANDRÉ, BOULANGER et DUJARDIN, NICOLAS, Gabriel BERTRAND et son élève SILBERSTEIN ont étudié et éclairci le rôle du soufre en général sur la croissance des végétaux.

LÉON BINET et MAGROU, expérimentant sur le cresson alénois (*lepidium sativum*) se sont servi d'hyposulfite de soude. Ils ont trouvé que le poids d'un tel végétal, après 8 jours de culture sur des plaques de coton hydrophile imbibées d'une solution d'hyposulfite à un pour 1.000, était de 49,50 gr. comparativement à un lot témoin qui ne pesait lui que 36 grammes. La longueur était de même de 55 millimètres pour une longueur du témoin de 45 millimètres.

Il peut être donc considéré comme démontré que l'hyposulfite de soude est un agent activant de la croissance, c'est-à-dire de la multiplication cellulaire. Il semble que, là encore, son action soit une action indirecte : il augmente la teneur du tissu en glutathion.

Le fait qu'un corps chimique tel que l'hyposulfite de soude ait sur l'organisme qui le reçoit une action biologique si intime, qui retentisse ainsi favorablement sur des fonctions cellulaires capitales, montre quel peut être son intérêt thérapeutique. Ses nombreuses indications, auxquelles il répond avec fidélité, sont sans doute en rapport avec un trouble métabolique cellulaire, une intoxication nucléo-protoplas-mique à laquelle viendra parer l'apport de groupes SH.

Glutathion et Cancer.

Il paraissait logique, étant donné ce que l'on sait de l'action activante et élective des corps à fonction sulfhydryle sur la multiplication cellulaire, de songer à étudier son influence possible sur le cancer, maladie essentielle de la mitose.

VOEGLIN, JOHNSON et DYERS montrent que la partie vivante d'une tumeur est plus riche en glutathion que le tissu normal (1924).

Deux ans plus tard, VOEGLIN démontra que la portion nécrosée d'un cancer est la plus pauvre en glutathion et qu'il existe une coïncidence entre la période d'accroissement tumoral et l'abaissement de la glutathionémie.

En même temps que HIRSCH (1927), LEDOUX, VIVARIO et FIRKET confirment la richesse en glutathion des tissus cancéreux ; et FIRKET compare cette richesse à celle du foie et des tissus embryonnaires.

BINET et MAGROUX, inoculant le *Pelargonium Zonale* avec *Bacterium tumefaciens*, retrouvent dans la tumeur la présence abondante de corps sulfhydrylés.

HIRSCH de nouveau, TRUHAUT et MINOPOULOS, STERN et WILHEIM démontrent que le taux sanguin de glutathion est abaissé chez les cancéreux. Il est vrai, par ailleurs, que pour ACHARD, M^{lle} LÉVY et GUTHMANN, cette hypo-glutathionémie est en rapport avec l'anémie, si fréquente chez ces malades.

RAIMANN, après expérience sur la régénération des pinces du crabe, conclut que dans les processus de multiplication cellulaire normaux ou pathologiques, le groupe SH joue un rôle spécifique d'excitant mitotique. Mais tandis qu'une multiplication cellulaire normale s'accompagne d'un processus de différenciation et d'organisation parallèle, l'excitation multiplicatrice subsiste seule dans un tissu cancéreux.

L'action cancérigène du groupe SH, si action cancérigène il y a, ne se conçoit donc pas isolément. D'autres éléments encore inconnus doivent agir sur la différenciation, et c'est leur absence ou leur présence anormales qui donne au cancer une de ses principales caractéristiques : multiplication pathologiquement abondante dans le cadre d'une certaine lignée cellulaire, absence de tissus sains différenciés.

Faut-il, d'autre part, expliquer l'action des rayons X et des rayons du radium sur les tissus cancéreux par leur action sur les groupes SH, telle qu'on l'a vu plus haut ?

Hyposulfite de soude et cancer

C'est là un chapitre de la thérapeutique qui n'est pas encore ouvert. Signalons cependant que l'École tchèque, là encore, a montré la voie, quoique indirectement.

Elle a, dans ses sels « devenan » utilisé les combinaisons thio-sulfatées des métaux lourds, solubilisées dans un excès d'hyposulfite de soude. Elle admet un trophisme de ces métaux vis-à-vis de la cellule cancéreuse. Les résultats ne paraissent pas avoir été absolument concluants.

Glutathion et hormones

L'insuline augmente la glutathionémie du chien (ZUNZ, 1931). Elle augmente aussi le taux du glutathion hépatique (LIACI, 1933). Mais GARRELON et GALLET, puis ZUNZ montrent que l'adrénaline pure n'agit pas et que c'est l'hormone parasympathicomimétique du pancréas, la vagotonine qui agit.

L'adrénaline augmente la glutathionémie (TATEISHI). Ce n'est pas l'avis d'ARNOVLJEVITCH. ZUNZ, introduisant la notion de « coefficient glutathionique », — où joue le nombre d'hématies — montre que le glutathion réduit, augmente en rapport avec la dose d'adrénaline, surtout si cette dernière est introduite dans le sang.

L'extrait de cortico-surrénale. On sait l'importance qu'attache BINET au rôle de la cortico-surrénale dans la genèse du glutathion.

En 1931, M^{lle} REGNIER constate une augmentation de la glutathionémie après injection de cortine.

REISS, WINTER et VALDECASAS montrent que, dans ces conditions, le quotient respiratoire s'abaisse en même temps, et ils remarquent que l'injection intraveineuse de glutathion abaisse de même le quotient respiratoire. Le glutathion paraît donc intervenir directement dans l'action de l'extrait cortico-surrénal.

Chez les addisoniens, le glutathion oxydé est très élevé, à l'inverse du glutathion réduit, très diminué (BINET et WELLER, 28 mai 1938).

STEVENIN fait de la recherche de la glutathionémie un moyen efficace d'exploration fonctionnelle de la surrénale.

ZUNZ et VESSELOVSKY (1936) constatent que l'injection de cortine augmente chez le chien la teneur des hématies

en glutathion réduit. Le glutathion total subit des variations de même ordre.

Quant à la thyroïde, RIVOIRE fait dépendre directement le taux du glutathion sanguin de son activité. Le dosage de ce dernier donnerait des renseignements fidèles et constants sur l'état de la sécrétion thyroïdienne.

Pour ZUNZ, l'administration de thyroxine n'a pas d'effet sur le glutathion sanguin. Ce dernier, pour A. R. BEAUX, est expérimentalement augmenté chez les hypothyroïdiens, diminué chez les hyperthyroïdiens. Les conclusions de LIVIERATOS (22 octobre 1938) travaillant sur le chien sont les mêmes.

TURPIN, SERANE et VALETTA (15-1-1938), ont trouvé qu'après thymectomie chez le rat albinos, le glutathion hépatique diminuait après un laps de temps de 11 jours, pour revenir à un taux normal après 56 jours.

La diminution du glutathion était moindre qu'après extirpation de l'hypophyse, ovaires, parathyroïdes, et surtout pancréas.

L'*hypophysectomie* amène chez le chien une diminution de la glutathionémie, corrigée par l'injection d'extrait antihypophysaire (MAVEROFF) ; de même pour BINET, KEPINOV et WELLER ; de même pour MARENZI chez le crapaud. Pour le pancréas, son extirpation amène une chute importante du glutathion (BINET). KUNDE, BECKER, SANSKE et KESNEY montrent que la section des nerfs splanchniques chez le chien amène une diminution de 50 % de la teneur du sang en glutathion réduit.

La *parathyroïdectomie* a été suivie d'une plus faible diminution (BINET).

Le glutathion reste soumis en particulier à l'influence des *glandes sexuelles*. CHANTON, expérimentant chez des oiseaux, conclut à l'influence du sexe sur la glutathionémie. La glutathionémie du coq est supérieure à celle de la poule. La suppression des glandes génitales amène respectivement les glutathions à un taux intermédiaire. Réciproquement, la carence en cystine n'influe pas la croissance des organes génitaux (LAFON et VEILLET, 1938).

BINET, CAUCHOIX et LIVIERATOS (12 nov. 1938, Soc.

Biol.), dosant le glutathion tissulaire chez des rats mâles normaux et castrés, ne peuvent tirer aucune conclusion positive. L'action de la folliculine leur a, par contre, chez le cobaye femelle, montré une augmentation nette du glutathion tissulaire utérin.

Une chienne ovariectomisée a donné à BINET et GLEY un chiffre bas de glutathion hépatique, comme la castration chez le pigeon.

Les greffes de glandes sexuelles antagonistes modifient le taux du glutathion qui varie ainsi avec l'état sexuel dominant.

LÉON BINET et GLEY ont retrouvé chez le pigeon les mêmes résultats pour le taux sanguin du glutathion, mais, par contre, ont trouvé des chiffres du même ordre pour les tissus et les organes des animaux des deux sexes. On n'a pu retrouver chez l'homme les mêmes résultats.

Chez la chienne gravide, BLANCHETIÈRE, BINET et ARNAUDET trouvent une forte élévation du taux du glutathion des glandes surrénales. On sait que ces auteurs considèrent ces glandes comme jouant un rôle capital dans la genèse du glutathion.

RAICES trouve chez les femmes enceintes des quantités de glutathion réduit oscillant entre les limites normales. Cependant, SALA conclut à une légère diminution du glutathion. Mais DELETANG retrouve les résultats de RAICES.

Pour ce qui est de l'accouchement, DELETANG et LEMELAND constatent une chute brutale du glutathion réduit qui commence au début du travail et se poursuit quelque temps après l'accouchement. Le même phénomène se produit d'ailleurs lors de l'avortement provoqué. Il est intéressant de constater que l'expulsion provoquée d'un môle hydatiforme a donné le même résultat : il semble que la responsabilité en incombe aux contractions utérines.

Et d'ailleurs, KUFFER et DURANTE n'ont-ils pas assimilé le glomus utérin à une surrénale accessoire ? Le travail inhiberait-il une sécrétion ? (DELETANG).

Glutathion et vitamines

VITAMINE A.

JOYET-LAVERGNE considère que la vitamine A et le glutathion, fixés tous deux sur les chondriomes, agissent en collaboration quant aux oxydo-réductions.

VITAMINE B.

ABBERHALDEN et WERTHEIMER (1925) montrent que l'avitaminose B, est caractérisée par une diminution de la capacité respiratoire des tissus et par une chute du coefficient d'oxydo-réduction.

M^{me} RANDOIN et FABRE montrent que la carence en vitamines B détermine une baisse du glutathion tissulaire du rat et du pigeon. COLLAZO est du même avis quant à la glutathionémie du pigeon. ISTER, OREUT et MAC COLLUM confirment ces résultats, et de plus, l'administration de glutathion ou de cystéine contre-balance les effets de cette carence en vitamines B.

Cependant, chez les pellagres, NITZULESCU, ORNSTEIN et M^{lle} TEODORU n'ont pas trouvé de taux anormal de glutathion. Il s'agissait, il est vrai, de malades ayant plus ou moins conservé un bon état général.

Les vitamines B et le glutathion augmentent la quantité de substances oxydo-réductrices contenues dans le foie.

VITAMINE C.

Armand DELILLE et URBAIN (1938) ont trouvé que la carence en vitamine C chez les tuberculeux, n'était pas accompagnée d'hypoglutathionémie.

LEPER, COTTET et M^{lle} ESCALIER, étudiant les variations respectives du glutathion et de l'acide ascorbique dans le foie, après avoir déclaré que le glutathion joue un rôle de premier plan dans les affections hépatiques, ont conclu que les foies les plus riches en acide ascorbique le sont aussi en glutathion ; et aussi, une fois de plus, que l'administration de cystéine augmente la teneur du foie en glutathion, mais que le rôle du glutathion dans la fixation de la vitamine C n'est pas évident.

VITAMINE D.

HESSE, administrant la vitamine D à des lapins, jusqu'à produire des accidents d'hypervitaminose, montra que le glutathion sanguin n'était pas influencé.

Le rapport G-S-H/G-S-S-G diminue cependant.

Variations du taux du glutathion

Influence du régime.

MÉLON, en 1919, montre qu'une alimentation riche en cystine augmente le glutathion hépatique. LACLAU et MARENZI (1930) donnant un régime pauvre en cystine (régime 324 de SHERMAN et WOOD) trouvent chez le rat blanc, une diminution du taux hépatique du glutathion ; reprenant en 1934 ces expériences, MARENZI et BRAIER concluent que le foie et le rein électivement atteints perdent 24 à 36 % de leur glutathion.

BINET, WELLER et GOUDARD (septembre 1937) soumettent des cobayes au jeûne, et dosant le glutathion par la méthode rigoureuse de BINET et WELLER, trouvent que le glutathion hépatique seul baisse, tandis que se maintient celui des autres organes. Ils émettent à cette occasion l'hypothèse d'une réserve hépatique de glutathion, hypothèse confirmée par les deux faits suivants :

1° En temps de jeûne, il y a plus de glutathion total dans le sang qui s'échappe du foie que dans celui qui y arrive ;

2° En période digestive, c'est le contraire qui se passe. « Tout se passe comme si le glutathion du sang qui traverse le foie se déposait dans cet organe. »

MONIER d'ailleurs, étudiant en 1935, le glutathion chez les invertébrés considérait comme probable sa mise en réserve dans le foie ou hépato-pancréas.

Le rôle du foie dans l'utilisation du glutathion par l'organisme apparaît ainsi analogue à celui qu'il joue par rapport au glycogène.

Influence des autres corps soufrés

Eaux minérales sulfurées.

De REY PAILHADE (en 1913) s'occupait déjà de la question. Les eaux minérales de Challes, Allevard, Luchon provoquent une hyperglutathionémie.

Les eaux de Challes, de Marlioz, sulfurées, sodiques, froides, déterminent une augmentation rapide et importante de la teneur du foie en glutathion.

La cure sulfurée de Cauterets augmente le taux de glutathion réduit : la glycémie diminue parallèlement (1938).

Le thiophène entre les mains de LOEPER a donné également une élévation des taux de glutathion, de même la thio-sinamine (allylthio-urée) chez GOSSET et BINET.

WOLFF et M^{lle} MAUJEAN, 1932, concluent que le sulfate de magnésium augmente chez le chien le taux du glutathion hépatique.

Les corps non soufrés et leur action n'ont pas fait l'objet de recherches nombreuses.

RATHERY, WOLFF et M^{lle} MAUJEAN montrent que la cure arsenicale (eau Choussy de la Bourboule), ramène à la normale une glutathionémie abaissée.

Soufre et Tuberculose

Le métabolisme du soufre est troublé dans la tuberculose ; tous se passe comme si le tuberculeux ne pouvait retenir son soufre, c'est ainsi que la thiémie est élevée, surtout en cas de tuberculose cavitaire.

De même, l'élimination urinaire souffrée est augmentée. Tous les auteurs sont de cet avis : FURLINGER, ANDRZEWSKI,

VOIRIN, WEISS, PADOA, BENEDIKT, CAPPEZUOLA, MEYER-BISCH; OTT était surtout attaché à cette question; de ses bilans de soufre consommé et excrété, il ressort que le tuberculeux est toujours déficitaire en soufre.

Pour ce qui est du glutathion, il semble que les recherches n'aient abouti encore à aucune conclusion très précise.

Glutathion et Tuberculose.

En 1927, DELORE, de ses travaux sur la teneur en glutathion des tissus d'animaux tuberculeux, avec HUGOUNNENC et MOREL, avait cru pouvoir conclure que le taux de glutathion réduit est relativement stable vis-à-vis des toxico-infections.

BORSALINO, en 1931, montre que dans la tuberculose fibreuse ou ulcéro-caséuse, la glutathionémie n'est diminuée que si l'état général était gravement atteint : et le pneumothorax amènerait une hausse de la glutathionémie en rapport avec la surface pulmonaire collabée.

En 1931, DUFOUR et PERROT confirment en gros les conclusions de BORSALINO, sauf pour ce qui est des rapports glutathion-collapsothérapie ; de même BETHOUX et CARRAZ.

Pour NUZZI, le glutathion réduit est diminué dans le sang, mais le glutathion des globules reste constant.

Pour VIALE et TIEINESE (26 août 1936), le taux du glutathion et du cholestérol dans le sang des tuberculeux est abaissé, et cet abaissement est en rapport direct avec la gravité de l'infection. Le taux de ces substances permettrait d'établir un pronostic.

Armand DELILLE et URBAIN (22-1-1938) concluent que chez les jeunes tuberculeux, il existe une carence en vitamines C, non accompagnée de diminution notable de la glutathionémie.

Pour CHADOUVILLE, la diminution du glutathion dans le sang dans les formes graves, correspond à une atteinte des surrénales.

On reste cependant autorisé à croire que le glutathion sanguin diminue en général, et que l'importance de cette

diminution soit en rapport avec la tendance évolutive de l'affection et sa gravité.

Hyposulfite de soude et Tuberculose.

La déficiencia soufrée que l'on retrouve chez les tuberculeux pouvait amener tout naturellement à faire usage d'une médication soufrée.

Il ne semble pas cependant, dans le cas de l'hyposulfite de soude, que l'on ait eu à enregistrer de gros succès.

XALABADER, de Barcelone, en fit surtout usage. Il avait, d'autre part, remarqué l'affinité du thiosulfate pour le bacille de Koch, comme PALDROCK et POOMANN le remarquèrent pour le bacille de Hansen.

Il apparaît que les résultats cliniques n'ont pas été en rapport avec ce que l'on pouvait espérer.

L'expérience, cependant, reste à faire sur une plus grande échelle.

ROLE ANTITOXIQUE DE L'HYPÓSULFITE DE SOUDE

LA NOTION DE POISON. — Cette notion est ancienne ; on désigne ainsi, pratiquement, toute substance qui, introduite dans l'organisme, entraîne la mort, ou du moins une maladie grave.

En 1856, l'année même où il succéda à son maître MAGENDIE, Claude BERNARD faisait son cours sur les « Substances toxiques ou médicamenteuses », considérées d'ailleurs en tant qu'instruments d'expérimentation physiologique.

Voici la définition qu'il donnait des poisons : « Toutes les substances qui se trouvent dans un état physique tel qu'elles peuvent faire partie de notre sang ne sont en général ni des poisons, ni des médicaments.

Toutes les substances qui, en raison de leur composition physique ou chimique ne peuvent entrer dans la composition de notre sang, ne sauraient pénétrer dans notre organisme, où elles ne devraient pas rester, sans y causer des désordres passagers ou durables sont les poisons et les médicaments.

Rôle antitoxique du soufre in vivo. — Groupe sulfhydrylé.

Action de suppléance de l'hyposulfite

Un grand nombre de produits du métabolisme exercent une action nocive sur les cellules en général ou sur certains tissus. On observe souvent leur transformation en dérivés qui ne possèdent plus qu'une action faible ou nulle et peuvent traverser l'appareil de l'élimination sans lui faire subir de dommages. On parle alors de processus de désintoxication.

La réaction en cause peut être une oxydation, mais elle consiste souvent dans une soudure sur un corps comme l'acide glycuronique, le glyocolle, etc. Elle peut être une méthylation ou une acétylation ou une sulfoconjugaison.

Le foie si riche en glutathion a la propriété d'arrêter la cystine qu'on injecte dans la veine porte (BLUM) et peut la faire servir à la formation de corps sulfoconjugués. Le résultat est important, un grand nombre de substances aromatiques parmi lesquelles le phénol et l'indol qui se produisent constamment dans l'intestin sous l'influence des putréfactions bactériennes se transforment dans le foie en phényl et indoxyl sulfates.

Couplage avec l'acide sulfurique.

Beaucoup de substances, soit toxiques, soit peu solubles, se transforment en esters de l'acide sulfurique et devenant ainsi plus solubles que toxiques, sont plus facilement éliminables (phénols, etc.).

Couplage avec la cystéine. — Action du groupe SH.

C'est BAUMANN qui a constaté la présence, dans l'urine de chien recevant de l'iode ou du bromobenzène, d'acide mercapturique contenant un reste acétyle et un reste cystéine.



L'origine de la cystéine est à rechercher dans les albumines alimentaires car un régime sans protéine ne permet pas la formation de tels dérivés (THOMAS, KAPTHAME, SHERVAN). En dehors de la cystéine, aucun produit sulfuré (sulfate, rhodanate, taurine, etc.) ne donne ce corps. L'organisme ne peut donc faire la synthèse de la cystéine et ne peut non plus l'emprunter aux protéines des tissus. Tel n'est pas l'avis d'ABDERHALDEN.

La *méthionine*, pourrait, comme la cystéine, contribuer au processus de désintoxication (WHITE et LEWER). Le rôle de la *taurine* est semblable.

On peut parler plus généralement d'un processus physiologique de désintoxication par le groupe SH. On a constaté (WOELSH et WEINBERGER) que l'introduction d'acide phénylacétique dans l'organisme abaisse la teneur du sang en glutathion réduit.

L'action désintoxicante de ce dernier repose donc sur sa transformation en forme oxydée, d'autre part sur un couplage avec la cystéine présente dans la molécule du glutathion.

Citons ici les expériences de BINET et ROBILLARD(12-11-38) sur le gobie à laquelle on injecte du venin de cobra. Elles démontrent que, comme le glutathion, le thioglycolate de sodium ($\text{SH-CH}_2\text{-COONa}$) et le thiolactate ($\text{CH}_3\text{-CHSH-COONa}$) ont vis-à-vis du venin de cobra des propriétés antitoxiques manifestes, dues à la présence dans leur molécule du groupe sulfhydryle.

Il est de même vraisemblable que CNH est physiologiquement transformé en acide rhodanique $N \equiv C-S-H$ (LANG). (ou sulfocyanique).

Mais comme le soufre ne se trouve pas *in vivo* à l'état libre, on doit admettre qu'il provient des groupes sulfhydryles. On peut trouver dans l'urine de l'homme de petites quantités d'acide rhodanique, tandis que ce corps manque chez les oiseaux et les reptiles. Le sang des pigeons, d'autre part, ne contient pas SCN, mais les dérivés cyanés injectés en provoquent la formation (TSURU, 1933).

La désintoxication des dérivés cyanés débute dans le sang circulant et se poursuit dans les tissus. Dans les nitriles $C^nH^{2n}CN$, le groupement hydrocarboné se sépare du groupement cyanogène. Le premier subit une oxydation, le second se combine avec le groupement SH provenant de la cystine ou du glutathion.

C'est ainsi par exemple que l'acéto-nitrile $CH^3C \equiv N$ donne naissance à l'acide formique $H-COOH$ et à l'acide sulfocyanique $N \equiv C-SH$. Les deux acides, après s'être combinés aux métaux alcalins et à l'ammoniaque, s'éliminent facilement par l'urine. Ainsi sont transformés en rhodanates les nitriles et iso-nitriles aliphatiques : ceux qui ont un noyau cyclique ne le sont pas.

On a admis que le groupe CN physiologiquement présent, provenait des purines.

GLUTATHION ET TOXIQUES. — Au premier rang de ces toxiques, il faut placer comme ayant avec le glutathion un rapport biologique direct, les excitants généraux du métabolisme cellulaire et en particulier les nitro-dérivés.

La fièvre artificielle provoquée par piqûre du « corpus striatum » (HONGO SECICHI, 1931), ou injection de peptone, provoque chez le lapin une augmentation de la teneur en glutathion des surrénales.

Étudiant l'action du dinitro-naphtol sodique, MORAES et CASIER notent chez le pigeon une diminution du glutathion hépatique et musculaire. L'intensité de la réaction hyperthermisante, et la quantité hépato-musculaire de glutathion réduit n'ont pas de rapport commun.

Léon BINET, expérimentant avec du bleu de méthylène, aboutit aux mêmes conclusions. Avec WELLER, ce dernier auteur reprend l'expérimentation sur le dinitrophénol et trouve contrairement aux résultats de MORAES et CASIER, une augmentation du glutathion réduit hépatique, et une diminution au niveau des surrénales.

Après avoir administré au pigeon des dérivés nitrés, HANDOVSKY, CASIER et SCHEPENS trouvent dans le muscle pectoral une chute de glutathion de 45 %. Le glutathion augmente quand apparaissent des phénomènes d'asphyxie ; il s'agit vraisemblablement d'un phénomène de défense.

Enfin, de grosses doses de glutathion ont une action préventive certaine sur les effets mortels de ces dérivés nitrés.

Pour ce qui est des autres agents toxiques : BLANCHETIÈRE et BINET, en 1926, ne trouvaient aucune modification importante du taux du glutathion des divers organes, dans les intoxications par l'acide cyanhydrique ou l'oxyde de carbone.

En 1927, DELORE, à propos de phosphore (huile phosphorée), acide arsénieux et novarsenobenzol, ne trouve pas non plus de changement notable.

Cependant, en 1930, FABRE et SIMONNET, étudiant des foies isolés et perfusés, enregistraient une mobilisation du glutathion hépatique en ajoutant du chloroforme au liquide perfusant.

En 1931, GERSHLOWITZ et CAMPBELL, démontrent que dans l'intoxication chloroformique, le glutathion hépatique, cardiaque et rénal diminuait beaucoup.

(Nous aurons l'occasion de revoir ce qui se passe pour ce qui est du glutathion hépatique dans certaines intoxications).

SANDFORD, ROSENTHAL et VOEGTLIN (1930) ont montré que le glutathion réduit inhibe complètement l'action de 3-amino-4-hydroxyphényl arsenoxyde sur le trypanosome *in vitro* (quand il se trouve dans la proportion de 10 contre 1). Ces micro-organismes gardent tout leur pouvoir infectant.

Si on injecte à un rat une dose arsenicale mortelle, immédiatement suivie d'une injection de glutathion réduit 10 fois plus forte, l'animal, non seulement survit, mais n'accuse aucun des signes convulsifs observés d'ordinaire.

De même, le glutathion protège contre l'arséniure d'hydrogène et ses effets inflammatoires cutanés.

D'autre part, la vitesse d'oxydation par O_2 de ce corps sulfhydrylé en présence d'hémine comme catalyseur est diminué par le dérivé arsenical (amino-oxyde), si l'arsenic présent est en même concentration que le glutathion ; sinon, il n'a que peu d'effet.

On rapprochera ces faits expérimentaux du fait clinique que constitue la prévention et le traitement des accidents arsenicaux par l'hyposulfite de soude, vecteur de soufre, métabolisable en glutathion.

Dans l'intoxication chronique par l'acétate de thallium, si le glutathion total ne paraît pas subir de grands changements, il augmente dans le foie, le poumon et le sang, et il augmente dans le cœur et les glandes génitales (TESTONI) ; dans l'intoxication aiguë, il augmente dans les poumons, diminue dans les surrénales, le foie, la rate, les reins.

Pour ROSENTHAL et SANDFORD, le glutathion a, vis-à-vis du $HgCl$ une action protectrice nette sur tous les tissus et sur le rein (1933).

Le chlore et le bronze, d'après ACHARD et M^{lle} LÉVY, diminuent le taux du glutathion globulaire ; l'anhydride sulfureux et les vapeurs nitreuses l'augmentent.

Le glutathion en injections à la dose de 10 milligrammes par kilog. d'animal est un excellent antidote de l'acide cyanhydrique, même s'il est administré lorsque l'action toxique de ce composé a déjà provoqué des accidents asphyxiques pré-comateux, que la respiration est devenue nulle et que les réflexes cornéens sont abolis. Cette action antitoxique ne serait pas liée à la transformation en sulfocyanate, mais à une action directe sur le phénomène d'asphyxie, et en permettant l'élimination du poison (M^{lle} RÉGNIER, 1934), BINET a montré que des cobayes ayant reçu sous la peau une injection de glutathion réduit, convenablement neutralisé, résistent à une injection intra-péritonéale de cyanure de potassium, mortelle pour les témoins.

BINET, WELLER et JAULMES (1937) notent que le glutathion réduit manifeste *in vitro*, à un pH compris entre 7,4 et 8,4 un certain pouvoir anti-toxique vis-à-vis d'une quan-

tité de venin de cobra, supérieure à la dose maxima mortelle.

BINET et PÉREL ont montré que l'action léthale du venin de cobra vis-à-vis du vairon, était annulée par l'action préalable de glutathion réduit à 37° et à un pH variant de 6,8 à 8,4. BINET, WELLER et ROBILLARD ont pu, ajoutant du glutathion et du phosphate trisodique neutralisant à du venin de cobra, faire tolérer au cobaye 10, 20, 30, 40, 47 doses mortelles de venin de cobra.

Fait d'intérêt peut-être capital, la préparation glutathion-venin confère un état d'immunité à l'animal vis-à-vis du venin. Il s'agit d'un « ana-venin » (BINET).

POUR H. VINCENT (1937), le glutathion présente un pouvoir anti-toxique faible, mais réel à l'égard de la toxine diphtérique.

Enfin, dans un travail récent (18 septembre 1937), BINET, WELLER et GONDARD étudient les variations du glutathion hépatique sous l'influence de divers poisons.

a) Des lapins étaient intoxiqués par de l'arséniate de soude à l'aide d'une soude gastrique ;

b) D'autres sujets absorbaient un mélange de chloroforme-huile d'olives ;

c) L'intoxication alcoolique était réalisée en faisant absorber (par tubage) à des animaux du vin titrant 10°.

Les auteurs ont, dans tous les cas, noté une chute importante du glutathion hépatique, témoin d'une intoxication générale grave.

Action antitoxique de l'hyposulfite de sodium vis-à-vis des cyanures

L'Intoxication cyanhydrique

L'acide cyanhydrique CHN est un poison violent, à action extrêmement rapide. Il suffit d'une goutte chez l'homme absorbée par voie buccale ou pulmonaire, pour causer la mort quasi-instantanément, par ce que l'on peut considérer par un arrêt brutal des fonctions bulbaires.

Sous l'influence de l'acide cyanhydrique, on remarque en effet un énorme ralentissement de la consommation d'oxygène, par suite de l'inhibition des phénomènes d'oxydation : il s'agit en somme d'une véritable asphyxie. Par suite, le sang veineux est plus oxygéné et demeure rouge comme le sang artériel puisque le taux d'oxygène consommé dans les tissus est notablement diminué. Cependant, on n'a jamais pu mettre en évidence, *in vivo*, aucun dérivé cyané des pigments sanguins.

Certains végétaux renferment un glucoside (phraséolunatine des haricots de Java, amygdaline des amandes amères, prulaurasine de la feuille de laurier-cerise) qui, sous l'influence d'une diastase, l'émulsine, donne du glucose, de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide cyanhydrique. L'absorption de haricots de Java a pu ainsi entraîner de graves accidents.

L'ion (CN^-) qui constitue le radical toxique, donne à l'ensemble CNK , cyanure de potassium, une toxicité presque égale. Ce sel, altérable, subit à l'air une transformation partielle en carbonate, diminuant d'autant son action nocive. Car il reste remarquable de constater que le radical $(\text{CN})^-$ engagé dans certaines combinaisons dont il ne se sépare pas, cesse d'être toxique. Ainsi les ferrocyanures où l'ion $(\text{FeCN}_6)^-$

est inoffensif, ainsi le sulfocyanate de potassium CNSK, qui s'ionise en ion sulfocyanique $(CNS)^-$ et en ion $(K)^+$ et où seul le potassium est toxique. On a d'ailleurs expliqué l'action antidote de l'hyposulfite de sodium vis-à-vis des cyanures, par une transformation directe de ces derniers en dérivé soufré.

L'allure impressionnante des intoxications cyanées avaient attiré l'attention de nombreux chercheurs, et fait proposer de nombreux antidotes.

La morphine avait été préconisée, mais J. F. HEYMANS, l'étudiant en 1901, lui dénie toute action anti-toxique vis-à-vis de l'acide cyanhydrique.

En 1925, SAHLIN préconise le bleu de méthylène et GEIBER, l'employant, aurait eu, en 1932, un cas de guérison chez l'homme.

BOUFAULT et PERRIER, ST-RAT, VIOLE concluent de leurs expériences que les sucres et en particulier le glucose ont une action anti-toxique vis-à-vis des dérivés cyanés. HYND, HEYMANS et SOENEN ne sont pas de cet avis, et en 1933, TURNER et HULPIEU montrent que cette intoxication s'accompagne au contraire d'hyperglycémie.

En 1929, MLADOVEANU et GEORGIU étudient le nitrite de soude, lui-même poison méthémoglobinisant, comme le bleu de méthylène et le pyrocatechol. HUG explique leur action anti-toxique par la fixation du cyanure sur cette méthémoglobine sous forme de cyanométhémoglobine non toxique (Transformation qui se fait d'ailleurs aux dépens de la fonction respiratoire). Le même HUG préconisera le nitrite, à qui il attribue une action immédiate qui donnera à l'hyposulfite de soude administré en même temps le temps d'agir efficacement.

Dans le but de former des dérivés soufrés atoxiques ou plus exactement hypotoxiques (car les sulfocyanates ont une certaine toxicité), on avait déjà donné comme antidote à l'intoxication cyanhydrique (LANG, WALKO, HEYMANS, HUNT, HEBTING, VOEGTLIN, etc.), des composés soufrés comme l'acide thionique, l'acide thétrathionique, l'anhydride dithiolactique, les composés soufrés de l'acide pyro-

tartrique, cystine, cystéine, acide thioglycolique. Nous parlons d'autre part plus longuement du glutathion.

Le thiosulfate sodique a été retenu électivement à cause de sa non-toxicité.

FORST, en 1928 (*Arch. of exp. Path. und Pharmac.*), reprenant tout le problème, comparant l'action antitoxique de dérivés soufrés, constate que l'hyposulfite de sodium constitue le meilleur antidote. Son action est lente parce que, d'après FORST, tandis que l'ion soufre est libéré de la molécule hyposulfitique dans un milieu acide, c'est dans un milieu alcalin que la transformation de l'acide cyanhydrique en thiocyanate trouve ses conditions optima.

TURNER et HELPIEU (1933) étudiant à leur tour l'intoxication par le cyanure de sodium constatent que l'action antidotique de l'hyposulfite de soude est efficace, mais lente, que celle du dihydroxyacétone est rapide, mais fugace. La combinaison des deux a sauvé des rats ayant absorbé trois fois la dose mortelle. Et si, d'autre part, on leur donne préventivement 0,5 à 2 grammes de thiosulfate par kilog, ils résistent à des doses massives de CNNa.

Déjà en 1897, LANG d'une part, HEYMANS et MASOIN d'autre part, s'occupaient de la question.

Sur le lapin, LANG démontrait l'antagonisme du thiosulfate sodique vis-à-vis du cyanure de potassium. Il administrait l'hyposulfite soit avant, soit après le cyanure. Mais en aucun cas, le temps écoulé entre l'ingestion du poison et du contre-poison ne dépassait deux minutes. Il allait de quelques secondes à une minute et demie. Les accidents n'étaient pas apparus. Ainsi l'hyposulfite de sodium n'agit que sur le cyanure en circulation dans le sang, où le poison se distribue dès l'abord uniformément. Il constitue donc un agent d'inhibition sur l'intoxication en cours, mais en aucun cas il n'eut — HEYMANS et MASOIN le démontrèrent sur le lapin — une action curative du syndrome déclaré.

Des expériences, sur ce même sujet, furent entreprises par le professeur LÉON BINET et ARNAUDET. Elles portent sur des petites carpes d'étang.

Les poissons en contact avec le cyanure de potassium (10 centimètres cubes d'une solution au 1/1000^e pour

500 centimètres cubes de liquide) sont toujours morts le lendemain matin.

Des poissons en contact avec le mélange de cyanure (dans les proportions indiquées) et de 100 centimètres cubes d'hyposulfite de sodium à 1/100^e, une partie (3 sur 15 environ) survit ; les autres meurent plus tardivement.

Donc, l'adjonction d'hyposulfite de soude au cyanure retarde et parfois empêche la mort de l'animal.

b) Si, maintenant, l'on place des poissons d'abord dans une eau hyposulfitée, puis après lavage soigneux dans une solution toxique de cyanure, on constate que — par rapport à des sujets plongés d'emblée dans le cyanure — les mêmes phénomènes se produisent : même proportion de survies, et chez les autres, même retard à la mort.

L'hyposulfite de sodium est donc un antidote préventif de l'intoxication cyanhydrique.

c) Si l'on plonge cette fois les poissons dans la solution toxique, puis dans la solution hyposulfitée, on obtient encore un nombre moindre de morts, un délai de survie plus long.

L'hyposulfite de sodium paraît donc, dans ces conditions, avoir une action curative sur l'intoxication cyanhydrique.

Sur la tête isolée du poisson (*Gobiuslata*), isolée et perfusée suivant la technique de CARDOT et BINET, BINET et ARNAUDET ont étudié l'action du cyanure de potassium sur le centre respiratoire, et celle, antagoniste, de l'hyposulfite de sodium.

1) Une solution spécialement étudiée permet la prolongation des mouvements respiratoires pendant 27 minutes.

2) Si l'on ajoute de l'hyposulfite de sodium (1 gr. pour mille), la tête survit 48 minutes.

3) Additionnée de cyanure de potassium, la solution a amené un arrêt respiratoire apparent après 2 minutes, arrêt qui a subsisté même sous l'action suivant immédiatement de l'hyposulfite.

4) Additionnée à la fois de cyanure et d'hyposulfite, la solution a entretenu la vie de la tête pendant 32 minutes.

Il faut en outre remarquer que certains auteurs, en particulier des auteurs espagnols, ont pu se féliciter de l'admi-

nistration, et chez l'homme cette fois, du thiosulfate sodique en présence des signes si alarmants de l'intoxication cyanhydrique (MARTINEZ Y MARTINEZ, CHACON, BUZZO ont eu recours à l'injection intra-veineuse ; PIQUÉ, ZIMANN ont même tenté — avec succès — l'injection intra-cardiaque de ce sel. Ces relations ne laissent pas d'être assez impressionnantes.

Pour MASSONNET — 1935 — cet antidotisme reste problématique.

Il reste cependant que si l'on ne peut parler d'un antidote à coup sûr efficace, l'hyposulfite de sodium constitue, surtout administré avec des nitrites comme le conseille HUG ou la dihydroxyacétone (TURNER et HULPIEU) une médication intéressante de l'empoisonnement cyané.

HYPOSULFITE DE SODIUM ET NITRILES. — HEYMANS et MASOIN ont étudié l'antidotisme de l'hyposulfite de Na vis-à-vis du nitrile malonique ou β -cétonique de la forme $R-CO-CH_2-CN$ où le radical CH_2 (dont les H sont remplaçables par des éléments métalliques) donne à l'ensemble un caractère nettement acide.

Quelle que soit la quantité de nitrile injectée à l'animal, pourvu qu'elle ne dépasse pas dix fois la dose mortelle, on parvient, avec une dose convenable d'hyposulfite sodique, à faire disparaître les phénomènes toxiques, respiratoires, circulatoires et nerveux.

FUHRER, HUGET et, d'autre part, TSURU (1933), constatent expérimentalement que le thiosulfate sodique protège contre une dose 4 à 5 fois mortelle de propionitrile et phénylacétonitrile.

Plus récemment, DESGREZ et SANNIÉ (1934) ont démontré que dans la molécule de l' α -aminopropionitrile, il existe deux toxicités cyanées, l'une neutralisée immédiatement par l'hyposulfite et probablement due à HCN libérée *in vivo*, l'autre, moins rapide, due sans doute au groupe cyané lié et que l'organisme peut combattre plus facilement parce qu'elle est plus lente.

L'hyposulfite de soude contre les accidents de la chrysothérapie

Avec l'extension des traitements auriques de la tuberculose, on a observé des effets toxiques cutanés, viscéraux et sanguins, souvent graves. Actuellement bien connus et catalogués, aussi variables dans leur aspect clinique que dans leur gravité, ils ont limité rapidement la généralisation d'un tel traitement.

Au reste, on sait combien est discutée actuellement l'efficacité de l'or dans la tuberculose pulmonaire. Sans vouloir rouvrir ici le débat, disons que la chrysothérapie reste encore employée bien souvent et que d'ailleurs elle trouve des applications thérapeutiques diverses : rhumatisme, atrophie optique et, pour certains auteurs, syphilis, asthme. Pour VIGNATI, HRADISTÉ, SKALAK, la chrysothérapie constitue un acquis précieux dont les accidents ont seul diminué l'intérêt. Les injections intra-musculaires de sels d'or (solganal B de Feldt), ont donné pour GIRAUD et LUMIÈRE des accidents aussi sérieux. COLBERT s'était servi d'hyposulfite de magnésium comme dissolvant des sels d'or. LEURET et CAUS-SIMON donnent *per os* de l'hyposulfite de sodium.

VIGNATI et ses collaborateurs emploient « l'ordevenan » qui est chimiquement de l'hyposulfite double d'or et de sodium dissous dans un excès d'hyposulfite de soude, solution stabilisée par la présence de sulfite de sodium.

Faisant porter leur examen sur plus de 217 malades, en majeure partie des tuberculeux pulmonaires, administrant en intra-veineuses, par doses croissant jusqu'à 0 gr. 2 d'or métallique, une quantité totale de 2,5 à 3 grammes d'or correspondant à 8 gr. 10 environ de sanochrysine et 10, 12 grammes de crisalbine, il y eut seulement 4 cas d'exan-

thème de courte durée, apyrexiques, chez 4 malades roux. Il n'y eut jamais ni troubles digestifs, ni les troubles intestinaux qui, pour DUMAREST, atteignent 70 % des cas. Les troubles rénaux et hépatiques n'ont pas été observés non plus : dans les jours qui suivaient l'injection, les urines ne contenaient jamais d'urobilinogène.

Le mode d'action de l'hyposulfite de sodium est illustré par l'expérience suivante (VIGNATI) ; si on ajoute à du sérum sanguin une solution de 1 % de chlorure d'or, il en résulte une précipitation de sérum. Si on ajoute à ce moment de l'hyposulfite de sodium — 4 à 5 fois le poids d'or — les flocculats se redissolvent.

Si on ajoute du chlorure d'or à du sérum hyposulfité, il ne se produit pas de précipitation. Donc, ajoute VIGNATI, la réparation de l'état colloïdal du sérum, action spécifique de l'hyposulfite de sodium, est intégrale.

Cette expérience simple qui ne peut que grossièrement se transporter sur le plan biologique, rend compte toutefois de l'action du thiosulfate vis-à-vis des accidents auriques tenant aux troubles de l'état colloïdal.

Quoi qu'il en soit d'ailleurs des interprétations, l'expérience clinique a montré l'avantage et l'innocuité des solutions auriques hyposulfitées.

Intoxication par le thallium

On sait que l'acétate de thallium est employé comme dépilatoire en pommade au 1/100^e et comme raticide : le carbonate est employé en verrerie dans la fabrication des lentilles et des pierres précieuses artificielles.

LUTZ, en 1928, confirmant les travaux de plusieurs autres auteurs a obtenu, en injectant tous les jours 2 milligrammes à des rats, la mort en 8 jours avec crampes et amaigrissement. On a pu noter, au cours de l'intoxication, atrophie de la peau et des glandes sébacées ou sudoripares, vomissements et diarrhée, nécrose des reins.

BASCHKE a noté des troubles de la croissance osseuse et du métabolisme du calcium, provoquant le rachitisme. GREIRUG a décrit des accidents de polynévrite et des douleurs articulaires.

Polynévrite, atteinte rénale avec albuminurie, alopécie massive, lésions de l'iris et du cristallin avec atrophie optique, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'asphyxie, lymphocytose sanguine, mais sans hématies granuleuses, voilà en-gros les signes de l'intoxication thallique.

Le traitement des teignes par le thallium, surtout chez des adolescents, expose souvent à une telle intoxication. La préparation de sels différents de thallium, leur association soufrée ou iodique n'avaient pas donné d'atténuation de la toxicité.

DUCHAN, JOSEPH et BUSCKE expérimentant sur des souris et des rats, constatent qu'ils résistent à l'intoxication thallique, à condition que l'administration d'hyposulfite de sodium accompagne ou suive l'administration de thallium. MUNCH et JAMES appliquent ces données avec succès à la clinique humaine dans 18 cas.

MRONGOWIUS fut amené à traiter 15 teigneux de 12 à 18 ans. Il leur donnait 1 gramme à 1 gr. 50 de thallium-acétate par jour. Neuf malades prirent en même temps du thallium et de l'hyposulfite : six du thallium seul. L'épilation fut la même partout, seuls les six derniers présentèrent des signes d'intoxication.

L'action préventive et curative de l'hyposulfite de sodium vis-à-vis des accidents thalliques est donc démontrée.

Hyposulfite et arsenic

L'hyposulfite de sodium représente, vis-à-vis des accidents arsenicaux, le remède préventif et curatif le plus intéressant.

Nous parlons, d'autre part, du mécanisme de cette action antitoxique.

Cette dernière est, quant à elle, prouvée par d'innombrables observations cliniques.

C'est RAVAUT qui traita le premier et avec succès les érythrodermies arsenicales par l'hyposulfite de soude (1920) ; puis BOUTELIER, sans résultats très concluants, tenant, semble-t-il, à une timidité trop grande dans l'administration de ce sel ; BRIDE et DENNIE, IRVING, SUTTON, FOONG KONG CHEN,

TRIDON, élève de RAVAUT et TALON ; BIRD en Amérique ; BOGDANOW et TERESKOWITCH, TYZNEUKO et POPELL, KAPLOUNE, en U. R. S. S. confirment ces résultats, y ajoutant leurs propres observations.

KURODA (1930) a interrogé la tension superficielle des urines, qui exprimerait la valeur fonctionnelle du foie.

Le salvarsan diminue la valeur de la tension superficielle (de 55 % chez l'homme) donnant même de la cholurie, tra-
duisant une atteinte hépatique.

Si on injecte du thiosulfate avant le salvarsan, l'abaissement n'est que de 35 %. Enfin, dans 10 cas d'accidents salvarsaniques (ictère et exanthème), l'hyposulfite de soude a ramené la tension superficielle à la normale. L'auteur conclut à une action toxique arsenicale sur le foie ; à une action anti-toxique, au niveau du foie, de $S_2O_3Na_2$.

Il n'est pas jusqu'aux séquelles des dermatites arsenobenzoliques qui ne soient favorablement influencées ; les hyperkératoses verruqueuses (MILIAN) et palmo-plantaires ; les mélanoses (BOUTELIER, SICARD et ROGER, NICOLAS et MOUTOT, KANO et IJIRI), pouvant aller jusqu'à la mélanodermie généralisée (BOUTELIER) ; les prurits, érythème, troubles des phanères, kératodermie ont été observés et signalés par maints auteurs.

L'hyposulfite de sodium évite ces complications, s'il est employé à temps ; raccourcit plus tard la durée de leur évolution (RAVAUT, TALON).

Les lésions cutanées les plus désespérantes de l'arsenicisme : sclérodermie, pigmentation, sont, elles-mêmes guéries par un usage long et régulier du thiosulfate sodique (MYERS, MARPLES, GROEHL et THRONE).

TALON, élève de RAVAUT, rapporte dans sa thèse de nombreuses observations d'érythrodermies arsenicales guéries par ce moyen, et conclut que « l'hyposulfite de soude guérit nombre des accidents d'intolérance, et d'intoxication dus au novar, et qu'il réalise une excellente prophylaxie de ces accidents ».

D'autre part, on sait que les médicaments trypanocides, atoxyl et tryparsamide, présentent le grave inconvénient

de déterminer, chez quelques-uns des malades traités, des troubles oculaires entraînant assez souvent l'amaurose.

RAINGEARD (1934) utilisant les injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude, a pu obtenir en de nombreux cas la régression de lésions oculaires, parfois anciennes (4 et 5 ans). Enfin, utilisant l'hyposulfite à titre préventif, il évita toute complication après injection de ces arsenicaux.

GOLDSTEIN constate que l'injection intra-veineuse d'hyposulfite de soude agit rapidement sans permettre l'apparition des symptômes, en cas d'empoisonnement aigu ou chronique par l'arsenic.

Dans un cas de polynévrite arsenicale, suivant l'absorption accidentelle d'une grosse dose d'arsenic, on avait pu constater que l'arsenic était encore présent dans l'urine après 6 mois. Les injections intra-veineuses de $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$ le firent disparaître, en même temps que s'améliorait rapidement les symptômes cliniques (HUGUES).

Signalons, pour être complet, que SCADUTO (1931) conclut de son expérimentation que l'hyposulfite de soude n'a pas, vis-à-vis de l'arsenic, de pouvoir antidotique. Mais ajoutons que WERNER (1934) a guéri avec ce sel une intoxication arsenicale.

Citons enfin, pour affirmer encore l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude, l'expérience suivante d'ARNAUDET, élève de BINET, avec le poisson comme « réactif vivant ». Dans un premier bocal, une épinoche était placée dans une solution contenant 0 gr. 15 pour 1000 de novarsenobenzol et 10 grammes pour 1000 d'hyposulfite de soude. Le poisson-témoin était placé dans une solution contenant seulement 0 gr. 15 pour 1000 de novarsénobenzol. Seul le poisson hyposulfité survivait le lendemain.

Hyposulfite de soude et mercure

On verra plus loin tout le bien que pensent de nombreux auteurs de l'action antitoxique du soufre vis-à-vis du mercure.

Depuis les anciens syphiligraphes, les preuves cliniques de cette action ont abondé.

A la suite de RAVAUT, de nombreux auteurs ont employé l'hyposulfite de soude combiné aux cures mercurielles, dans le double but de prévenir les accidents dus au mercure et de favoriser son action.

L'action antitoxique de l'hyposulfite de sodium a été étendue aux empoisonnements par le sublimé ou le calomel.

Des observations cliniques de MEYER, MALERBA, MAC MURRAY et GIBSON paraissent avoir prouvé le bien-fondé d'une pareille notion.

DENNIE et MAC BRIDE, dans les cas d'intoxication après injection vaginale au sublimé, ont conseillé les lavages locaux avec une solution à 5 % d'hyposulfite de soude, suivis de l'application d'une pommade grasse renfermant 1 % de ce sel.

Dès 1905, DESMOULIÈRES constatait qu'*in vitro*, le précipité formé par le mélange sérum-bichlorure de mercure était dissous par l'hyposulfite. Il s'agissait, pour cet auteur, de décomposition par ce sel du précipité d'albuminate de mercure avec formation de dérivés soufrés mercuriques et mise en liberté de l'albumine qui se redissout.

GOLDSTEIN, en 1927, combattait efficacement dans quatre cas, une intoxication aiguë par HgCl_2 . L'hyposulfite empêchait nettement les symptômes d'apparaître ou d'évoluer.

C'est grâce à son pouvoir réducteur que l'hyposulfite de sodium agirait.

Il faut dire cependant que l'expérimentation n'a pas toujours confirmé cette façon de voir.

HASKELL, HENDERSON et HAMILTON (1925) n'ont pu, à l'aide de thiosulfate, prolonger la vie de chiens recevant une dose mortelle de chlorure de mercure.

YOUNG, TAILOR, Eleanor SHEA (1920), ont conclu de leurs expériences que le thiosulfate en doses massives et répétées, ne diminue pas la toxicité du mercure (chlorure ou salicylate) chez le rat, ni les lésions tissulaires produites par ces sels.

Seule, la toxicité du tétra-iodo-mercure de potassium paraît diminuée.

La teneur de l'azote sanguin non protéique paraît constituer dans tous ces cas un élément intéressant de pronostic,

son augmentation annonçant la mort. D'après ces auteurs, l'administration de thiosulfate n'a pas d'action sur cet azote non protéique.

De même, MELVILLE et BRUGER (1929) ont pu expérimentalement constater que l'injection de thiosulfate suivant immédiatement l'administration d'une dose mortelle pour le chien de HgCl_2 ne prolongeait pas la vie.

La diurèse n'est pas non plus modifiée par l'injection simultanée de thiosulfate. En d'autres termes, rien ne prouve que le mercure soit converti en sulfite atoxique.

ROSENTHAL et SANFORD (1933) étudiant les effets du mercure sur la consommation d'oxygène des tissus excisés du rat, constatent une protection effective du thiosulfate, mais uniquement d'une façon préventive. Il ne protège pas le rein. Le glutathion protège tous les tissus, mais à un moindre degré que le sulfoxylate de sodium.

Ainsi l'expérimentation animale vient contredire des faits cliniques antérieurement établis. Bien des conclusions pourraient en être tirées. Il nous suffira simplement d'ajouter que, sans doute dans les empoisonnements mercuriques aigus, tels que ceux qu'on a vu réalisés au laboratoire, l'hyposulfite de sodium devra céder la place au sulfoxylate de sodium, préconisé entre autres, par J. BESANÇON et KAPER.

Il gardera cependant toute sa valeur dans les accidents combien plus fréquents et cliniquement intéressants du mercurisme chronique, dans lesquels son rôle préventif et curatif occupe une place éminente.

Hyposulfite de sodium et oxyde de carbone

On sait ce que l'étude de l'intoxication oxycarbonée doit à NICLOUX.

LEBLANC étudia le premier cette intoxication ; Claude BERNARD nota que l'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang ; HOPPE, SAYLER (1805) découvrirent la combinaison oxyde de carbone-hémoglobine : carboxyhémoglobine ; HÜFNER et KÜLZ (1885), HALDANE et LORRAIN SMITH, HÜFNER encore, en différents articles, reconnaissent l'équi-

libre entre loxy et la carboxyhémoglobine, conforme à la loi d'action de masse.

DE SAINT-MARTIN, GREHAUT, KROGH ne l'admettent cependant pas encore. Et c'est NICLOUX qui, en 1914, résout le problème d'une façon irréfutable, mettant au point une technique de dosage de l'oxyde de carbone. Sans entrer dans le détail de ses conclusions, disons qu'en bref, l'hémoglobine se partage entre les deux gaz actifs, 1 volume de Co agissant comme 20 volumes de O₂, et que les proportions relatives de l'oxy et de la carboxy-hémoglobine sont fonction des proportions relatives des deux gaz dans le milieu.

On connaît en outre la conclusion logique qu'en tirait NICLOUX, augmentant par inhalation la quantité d'oxygène du sang des intoxiqués, confirmant d'ailleurs ainsi d'anciennes expériences de GREHAUT, et on sait que l'addition de 5 % de CO₂ (carbogène) accélère encore le déplacement du CO.

Or, voici qu'en 1929, ARTAULT de Vevey conseille (*in Bulletin de Soc. de Thérap.*, 13 févr. 1929) de donner :

« Pour l'intoxication oxycarbonique et suivant l'intensité des symptômes de 8 à 20 grammes d'hyposulfite de sodium par 24 heures (en solution aqueuse). Les symptômes morbides s'effacent dans les 6 à 10 heures qui suivent, pour les cas légers, et en 24 heures, pour les cas sérieux. »

L'action d'une injection intra-veineuse de 25 centimètres cubes d'une solution à 10 % se fait sentir au bout de 10 heures.

A titre préventif (cheminées ou appareils de chauffage douteux), on pourra donner 5 grammes d'hyposulfite de sodium par jour, *per os*.

Cette action antitoxique semble due à la formation *in vivo* d'hydrosulfite de sodium.

En contradiction avec les résultats cliniques intéressants d'ARTAULT de Vevey, BOUVET (1933) d'abord seul, puis avec CHAMBON, conclut de son étude expérimentale que l'hyposulfite de sodium a une action favorable légère, un peu plus marquée que celle de l'air pur, mais, par contre, inférieure à celle de l'oxygène pur. Il s'agit cependant d'une médication atoxique, qui ne peut qu'avoir une action favorable et que,

en l'état actuel de la question, on pourra toujours employer sans inconvénient.

Hyposulfite de soude et métaux lourds

Le thiosulfate de sodium réunit deux qualités précieuses : toxicité minime et action anti-coagulante bien nette. C'est ce qui a permis à l'École tchèque, qui étudiait la pharmacodynamie ces métaux lourds, de choisir le thiosulfate pour les accompagner *in vivo* au lieu de choisir des sels métalliques d'oxyacides supérieurs, ou des dérivés organiques complexes. Leurs expériences nombreuses les ont encouragés dans cette voie.

Les sels devenans de KABELIK et ses élèves (thiosulfates de métaux lourds dissous dans le thiosulfate sodique) ont permis l'injection expérimentale, sans ennui, de doses importantes de métaux toxiques (Pb, Cu, etc.).

HEGLER, KAUN ont constaté une action évidemment favorable de l'hyposulfite dans des cas d'intoxication saturnine. Ajoutons encore pour ce qui est des métaux lourds que si l'addition de sels de bismuth, de cuivre, de plomb, de mercure, à une culture de *B. coli* inhibe son développement, après addition de thiosulfate sodique, ils se trouvent favoriser la culture de *B. d'Eberth* (*Ara Ferruccio*, 1934).

Le zinc (en intra-veineuses) paralyse le système nerveux central, puis les vaisseaux, le cœur et la musculature. Il irrite les organes éliminateurs, reins, muqueuse gastrique et intestinale, foie, glandes mammaires. LUMIÈRE et COUTURIER, MELON ont étudié la propriété que possède le sulfate de zinc d'empêcher la coagulation du sang *in vivo* et *in vitro*. SCHWAZE et ALSBERG ont constaté que l'injection intra-veineuse de ce sel peut coaguler les albumines et déterminer des embolies.

LEBDUSKA a montré que le chlorure de zinc est un coagulant très puissant du sérum de cheval, de bœuf, de chien.

Mais l'adjonction de thiosulfate (deux parties de solution à 24,8 % pour une partie de solution à 6,8 % de ZnCl_2) empêche la coagulation.

Le mélange, qui forme probablement un complexe, injecté dans le sang ne donne jamais d'embolie.

ACTION D'ÉLIMINATION DE L'HYPOSULFITE ET DE L'ION SOUFRE

A côté de ses effets de dissolution des flocculats, de reconstitution des réserves soufrées (corps à fonction sulfhydryle) dont on connaît le rôle anti-toxique, l'hyposulfite de soude a-t-il sur les émonctoires hépatique et rénal, une action d'excitation ? L'élimination des produits toxiques peut-elle ainsi se trouver augmentée en rapidité et en quantité ?

Pour ce qui est de l'élimination biliaire, on sait depuis longtemps que l'hyposulfite de sodium constitue un bon agent chlorérétique et cholagogue. Les résultats cliniques obtenus chaque jour par ce moyen dans un grand nombre d'affections hépatiques suffiraient à le démontrer.

Expérimentalement, KABELIK et LEBDUSKA, CAUJOLLE, constatèrent une augmentation de l'excrétion biliaire chez le chien, après administration d'hyposulfite, sans que la voie biliaire représentât d'ailleurs un mode d'élimination de cette substance (CAUJOLLE). Il semble cependant, mais à vrai dire, sans que l'on ait de documents précis sur ce sujet, que l'activité générale d'élimination hépato-biliaire en soit augmentée, et que surtout la stase du toxique dans les cellules hépatiques soit du même coup diminuée ou supprimée.

C'est ainsi que FRANKEL HEIDEN et NAVASSART ont montré que l'arsenic injecté s'élimine en quantité considérable par les fèces pendant 10 à 20 jours, et l'on sait le rôle considérable qualitatif et quantitatif joué par la bile dans l'élimination intestinale.

C'est ainsi également que OBREGIA et CARNIOL, entre autres auteurs, ont démontré cliniquement et expérimentalement que les arsenicaux s'éliminaient normalement, par la bile et les urines. On sait, d'autre part également, que la voie principale d'excrétion du mercure est la voie intestinale.

ACTION DIURÉTIQUE ET D'ÉLIMINATION RÉNALE
DU THIOSULFATE

L'hyposulfite de sodium a, sur le rein, une action diurétique qui paraît avoir été mieux étudiée.

KABELIK et LEBDUSKA ont conclu de leurs expériences que l'hyposulfite injecté dans la veine avait une action diurétique nette sur le rein. Il ne s'agit pas pour ces auteurs d'une vaso-dilatation des vaisseaux rénaux, mais d'une action d'excitation spécifique de l'épithélium, due à la qualité de cristalloïde de la substance injectée.

CAUJOLLE, d'Alger, avait noté également une grosse augmentation du débit urinaire, chez le chien.

BIETER et RAYMOND étudiant (1933) l'action diurétique de divers sels — le crapaud étant l'animal d'expérience — ont montré une diurèse augmentée considérablement par action du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Il s'agit ici d'un rein sans glomérule « aglomerular kidney », ce qui confirme ce que disait KABELIK sur l'action excito-épithéliale de ce sel. Une action glomérulaire avait été montrée cependant, en 1930, par KUKI et SAMANOSUKE, qui, comparant les voies d'excrétion du bleu de méthylène, du phénol et du thiosulfate, avaient trouvé que, tandis que les deux premières substances étaient surtout excrétées par les tubes contournés, l'hyposulfite de soude, lui, agissait seulement sur les glomérules.

Un peu en marge de ces conclusions, rappelons que l'excrétion urinaire d'hyposulfite de soude, après injection intraveineuse, a inspiré à WILHELM NYIRI (1923) l'idée d'explorer de cette manière la fonction rénale. Il l'a jugée plus simple, voire plus fidèle que la méthode classique à la phénol-sulfone-phthaléine. Après avoir injecté 10 centimètres cubes à 10 % de solution aqueuse de l'hyposulfite, il fait uriner le patient d'heure en heure, et dose (par l'iode) la quantité de sel présente dans chaque échantillon. Il lui est ainsi possible de dresser une courbe d'excrétion qui lui rend compte de la valeur de la fonction rénale.

WARBURG a étudié la méthode (1925), ses conclusions sont en gros celles de NYIRI.

HOLBOLL — 1929 — conclut également que l'on peut se fier à cette méthode, étant bien posé le fait que la proportion de thiosulfate excrété dépend étroitement de la dose injectée et que la plus grande partie en est excrétée 20 minutes environ après l'injection. Pour BOLLIGER (1929) également, le pourcentage de l'excrétion et sa constance augmentent avec les doses injectées.

Pour HUMBERT et FUNCK, $\frac{1}{3}$ environ au total de la dose injectée est rejeté dans les heures qui suivent l'administration.

Ces mêmes auteurs ont modifié la méthode première de NYIRI. C'est ainsi qu'au lieu d'injecter 10 centimètres cubes d'une solution à 10 %, ils injectent 10 centimètres cubes d'une solution demi-normale (soit 1 gr. 24) d'hyposulfite de soude. Cette modification supprime tout calcul si on s'adresse pour le dosage à une concentration déterminée d'iode ($n/20$). D'autre part, ils font un seul dosage d'hyposulfite sur un échantillon émis deux heures après l'injection.

L'épreuve à l'hyposulfite serait pour ces auteurs plus fidèle et plus sensible que l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine.

L'excrétion de l'hyposulfite répond donc à des règles précises, au moins chez le sujet normal. Il semble en être de même quant à son action diurétique. L'élimination urinaire des toxiques est-elle également augmentée ?

ACTION DU SOUFRE

Il semble incontestable que l'ion soufre, constituant actif de l'hyposulfite, ait, non seulement une action favorisant l'élimination des toxiques, et surtout des métaux lourds, mais encore une action concomitante de mobilisation des réserves toxiques de l'organisme. Les médicaments anti-syphilitiques nous intéresseront surtout comme constituant les causes les plus fréquentes d'intoxication et ceux que l'on a le plus intérêt à éviter.

Depuis longtemps déjà, lorsque mercure, puis bismuth représentaient les seuls agents anti-syphilitiques et que leurs accidents toxiques étaient fréquents, MARTINEAU (le pre-

mier, 1885), GAUCHER, ASTRIE, WINTZ, LAMBRON, PÉGOT, BORDEU, avaient préconisé l'usage des eaux minérales sulfureuses surtout en ce qui concernait le mercure. BERTHIER (1905) démontrait que la cure sulfureuse augmentait l'élimination urinaire du mercure.

GOUGEROT (1929), dans son rapport à la Société d'Hydrologie, confirmait ces conclusions : SALLES, de Luchon, FLURIN, de Cauterets, BOUTELIER, d'Uriage, étaient du même avis.

POUR MAILLARD et BOUVEYRON, l'ingestion de soufre colloïdal a les mêmes heureux effets ; de même pour BORY, l'huile soufrée et même le soufre en général, quelle que soit sa forme.

LOEPER et WAHRAM avaient réalisé un sulfure de mercure colloïdal apportant ainsi à l'organisme soufre et mercure et favorisant une cure mercurique plus intensive et inoffensive.

De même, MOLINÉRY associait dans la même formule soufre, vanadium et mercure.

Plus récemment, RANGIER et RABUSSIER (1935), concluaient, associant la cure sulfureuse à la cure mercurielle, qu'il se produisait :

- 1^o Une mise en mouvement des réserves mercurielles ;
- 2^o Une activation de l'élimination mercurielle ayant pour conséquence la guérison des accidents mercuriels, et, en particulier, des accidents de salivations,
- 3^o Enfin que l'emploi thérapeutique de grosses doses de mercure était rendu ainsi possible même chez des sujets sensibilisés.

Cette action d'élimination portait aussi sur la voie intestinale, les auteurs dosant le mercure dans les fèces, suivant un procédé original.

On sait que l'on admet la réaction suivante du soufre et du mercure dans l'organisme ; le mercure est transformé en chlorure, qui forme un chloro-albuminate de mercure soluble, mais instable et capable de se précipiter dans les tissus. L'hydrogène sulfuré transforme ce composé organique et le redissout à l'état de sulfate de mercure rapidement éliminé.

Quoi qu'il en soit, le soufre a une action antitoxique et éliminatrice indiscutable vis-à-vis du mercure. On peut supposer *à priori* que l'hyposulfite de sodium, vecteur de soufre, aura les mêmes effets, et on a vu qu'en effet, dans les accidents d'empoisonnement chronique, on pouvait attendre de ce sel une action favorable.

SOUFRE ET BISMUTH

Vis-à-vis du bismuth et de ses accidents qui rappellent parfois de si près ceux du mercure, les mêmes conclusions ont pu être tirées. Les auteurs déjà cités, FLURIN, SALLES, BOUTELIER, et surtout GOUGEROT affirmaient « que dans la bismuthothérapie, le soufre rendra les mêmes services que dans la cure mercurielle : atteindre les doses plus fortes, prolonger les cures, éviter l'intolérance, désaturer l'organisme, diminuer et traiter les accidents » (GOUGEROT, cité par TALON).

Comme pour le mercure, on administra du soufre en nature : en pastilles (FOURNIER et GUÉNOT), en cachets (AZOULAY), soufre colloïdal (GALLIOT, LEGRAND), huile soufrée (BORY), etc. PAUTRIER, GOUGEROT réalisèrent une association bismutho-soufrée.

Pour ce qui est de l'élimination urinaire, LARDAT, dans sa thèse, a montré que le soufre augmentait le quotient d'élimination du bismuth et qu'ainsi se désintoxiquaient les organismes saturés. Ces données furent d'autant plus utiles qu'les premiers sels de bismuth (il s'agissait surtout de tartrato-bismuthates) étaient mal tolérés. Elles restent encore utiles, quoique les accidents soient actuellement moins nombreux, du fait, précisément, de l'adjonction à ces sels médicamenteux d'une molécule de soufre.

Soufre et arsenic

Venons-en maintenant à l'arsenic, remède cardinal de la syphilis.

Depuis RAVAUT et ses élèves, et leurs arguments cliniques irréprochables, confirmés partout depuis, tout le monde ad-

met le rôle antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis des arséno-benzènes.

L'explication de cette action a longtemps été discutée. Si l'action anti-toxique générale du soufre est reconnue — si on l'a mise à profit en l'intégrant dans la composé arsenical — son mécanisme n'a pas été clairement élucidé.

Il est d'ailleurs probablement complexe : rôle antisensibilisant, rôle de reconstitution de la charge soufrée de l'organisme, et surtout du glutathion hépatique, et enfin, nous allons le montrer, rôle d'excitation de l'élimination des toxiques.

Ce dernier point a été très discuté, souvent même nié. OSBORNE, en 1916, étudiant histologiquement l'arsenic fixé dans la peau notait sa disparition lors d'un traitement hyposulfité.

Pour BENHAUER et PITTSBURG, l'excrétion arsenicale urinaire est augmentée en proportion de la quantité de l'hyposulfite administré dans la veine. KAHN et LOEVENHARD constatent qu'au contraire l'arsenic excrété, est diminué, tout en admettant d'ailleurs que l'action thérapeutique de l'hyposulfite n'en est pas affectée.

Nombre de chercheurs (KUHN et RIESE, *J. A. M. A.*, 1925), GROEHL et MYERS (*Thérap. Gaz.*, 1924), d'autre part, avaient montré que l'administration *per os* ou en injection de l'hyposulfite de sodium provoque une augmentation marquée et rapide de l'arsenic urinaire, suivie après plusieurs semaines d'une diminution progressive au point qu'il ne reste que des traces infimes, ou même pas du tout d'arsenic dans les urines.

Certains auteurs n'admettent pas ces conclusions : YOUNG (*J. Lab. and Clin. Med.*, 1928) ; LATTICE et WEISMANN, *A. J. M. A.*, 1937) constatent une augmentation de la tolérance à l'arsenic, mais une diminution de 35 % du total de l'arsenic excrété en 24 heures.

MOORE va même jusqu'à dénier à l'hyposulfite de sodium toute valeur thérapeutique.

SULZBERGER et GOODMAN (*J. of Allergy*, 1937), paraissent également conclure dans ce sens négatif.

En présence de contradictions si flagrantes, AYRES et

ANDERSON ont repris tout récemment la question (mars 1938). Ils remarquent d'abord que LATTICE et WEISMANN n'ont fait porter leur étude que sur quatre patients dont aucun n'offrait de signes d'intoxication arsenicale. Ils admettent donc les conclusions négatives de ces auteurs quant à l'excrétion arsenicale chez des personnes normales vis-à-vis de l'administration de thiosulfate ; AYRES et ANDERSON s'adressent eux, à des malades chez qui on peut soupçonner que l'intoxication arsenicale soit un facteur étiologique morbide (sans d'ailleurs prétendre dans tous les cas à la réalité d'une telle étiologie).

Leur technique est la suivante : pendant les 24 heures précédant l'injection, le malade urine dans un récipient en verre stérilisé. On injecte un gramme de thiosulfate dissous dans 10 centimètres cubes d'eau. Puis on fait uriner le malade dans un récipient semblable jusqu'à ce qu'il contienne une quantité d'urine comparable. On peut isoler la première émission d'urine suivant l'administration d'hyposulfite.

L'arsenic est dosé par la méthode colorimétrique de GUTZEIT.

La netteté des résultats et leur constance, prouvent que le fait que l'excrétion urinaire d'arsenic peut être très variable d'un moment à l'autre, n'a pas dans ces cas une grosse valeur d'objection (AYRES et ANDERSON).

Une étude statistique des 95 cas de troubles dermatologiques variés dans lesquels un dosage d'arsenic fait immédiatement avant et après une simple injection d'hyposulfite de sodium démontre nettement qu'une augmentation de l'excrétion arsenicale urinaire suit quasi-régulièrement cette injection (80 % des cas).

Voici quelques exemples pris au hasard :

Eczémas généralisés ou érythrodermie exfoliative	Arsenic avant thiosulfate	Après thiosulfate	
N° 13	0,0320	0,9600	Après 7 jours 0,0192
N° 14	0,0192	0,1570	Après 39 jours 0,0907
N° 16	pas d'arsenic en évidence	0,1440	Après 7 mois 0,801
N° 19	0,0092	0,0657	Après 11 mois négative

Eczémas localisés		
d'origine indéterminée		
N° 31	0,0034	0,0051
N° 36	0,0056	négatif
N° 38	0,0096	0,0210
Prurit généralisé		
N° 44	0,0192	0,349

Il reste ainsi démontré que l'hyposulfite de soude possède vis-à-vis de l'arsenic une action d'élimination nette. Ce que l'on sait de son action sur les intoxications métalliques diverses, et de celles de l'ion soufre, autorise à étendre cette conclusion à tous les métaux toxiques.

L'hyposulfite de sodium dans diverses intoxications

Dans un certain nombre d'empoisonnements par des substances tout à fait diverses, l'hyposulfite de sodium s'est avéré un antidote efficace.

De ses expériences, KYNICHI SAKURAI a conclu que dans les intoxications mortelles par l'*aniline* (chez le chat) l'administration de thiosulfate a une influence favorable et que la formation de méthémoglobine est réduite. Dans un certain nombre de cas, la mort est survenue néanmoins, mort que l'auteur attribue à une atteinte précoce et profonde du système nerveux central.

Dans les intoxications pour les *nitrites*, l'injection intraveineuse de thiosulfate a un effet favorable évident sur l'animal non anesthésié (KYNICHI SAKURAI).

Le nombre d'animaux survivants est très élevé, malgré une dose de poison très supérieure à la dose mortelle. Il ne faut cependant pas que cette dose soit trop grande, dépassant par exemple chez le chat 0,035 par kilogramme.

KABELIK insiste sur le rôle antitoxique de l'hyposulfite de soude. Il l'appelle *devenan* (*devenenum*).

Nous avons déjà vu comment les sels devenans, les combinaisons thiosulfatées des métaux lourds, permettaient l'introduction de ces corps dans l'organisme, évitaient toute lésion tissulaire, toute coagulation sérique et facilitaient ainsi l'utilisation de ces nouveaux agents pharmacodynamiques. L'École tchèque considère leur emploi comme intéressant dans les cancers, tant par leur action directe que par l'actino-sensibilisation qu'ils créent souvent.

Dans les intoxications aiguës et chroniques par l'*alcool* et les *alcaloïdes*, l'emploi de l'hyposulfite se justifie (KABELIK). Pour le même auteur et ses collaborateurs, dans les intoxications par le *lysol* et le *phénol*, l'hyposulfite agit même à la phase du coma, qu'il dissipe ; il améliore aussi les ulcérations.

On sait déjà que le phénol d'origine intestinale — en par-

ticulier — est neutralisé *in vivo* par sulfo-conjugaison. Le soufre utilisable apporté par l'hyposulfite vient suppléer à une carence inévitable lors des intoxications massives d'origine exogène.

Il n'est pas jusqu'aux affections endo-toxigènes où l'hypo-sulfite ne joue un rôle favorable.

L'éclampsie a pu être traitée ou prévenue avec succès (KABELIK, TRAMPL).

Dans les brûlures et surtout les brûlures étendues, ODSTRCIL, FALUAN, MESKA, utilisant avant tout autre remède l'hyposulfite de soude, obtinrent de bons résultats, d'autant meilleurs que la thérapeutique a été instituée plus précocement.

Considérant même (octobre 1936) l'*histaminémie* comme une véritable intoxication, LOEPER se demande, en face de l'action curative de l'hyposulfite de soude, s'il ne s'agit pas d'une véritable action antidotique. L'histamine a besoin, en effet, pour se former à partir des protides, et singulièrement de l'histidine, d'une acidité relative. Le sang des malades aurait une réserve alcaline faible, parfois à 36 et même à 29. L'hyposulfite de soude interviendrait ici comme alcalinisant.

Il interviendrait encore lors des phénomènes d'intolérance ou d'intoxication par le *salicylate* (MARCHAL, LEMAIRE, GINESTAY).

Signalons encore l'intéressante théorie de SABRY IBRAHIM (1931) à propos de la *pellagre*. Il ne s'agit pas pour lui d'avitaminose, mais parce que la pigmentation et la toxémie sont caractéristiques de cette affection, il suppose que la toxine est probablement une substance pigmentaire proche de la dioxyphénylalanine de BRUNO BLOCH. C'est ce qui expliquerait l'action favorable, ici encore antitoxique, de l'hyposulfite de soude, observée dans 24 cas.

Dans l'autre intoxication endogène qu'est l'*urémie* le même sel agit, neutralisant les déchets toxiques : indol, scatol (VOLTERRA).

Et ajoutons qu'en revanche, son action sur la toxine des champignons vénéneux, expérimentée par PAISSET et VERGE, et LI HSUCH YI, s'est avérée nulle.

En conclusion de ce chapitre important, on peut apporter

l'affirmation du pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude.

L'expérience clinique, qui est en fin de compte la seule qu'un médecin puisse croire et suivre, est venu confirmer ce que l'expérience de laboratoire a pu parfois infirmer. D'un animal à qui on injecte des doses massives de tel poison, il peut être délicat de conclure à l'homme qui l'absorbe, lui, dans des modalités si diverses et réagit surtout différemment.

Il ne peut être question de faire de l'hyposulfite de soude un antidote universel. Souvenons-nous cependant, que l'Ecole tchèque, qui mérite quelque créance, l'a dit en propres termes.

Mais il est vrai que cette substance agit, et dans bien des cas où l'on ne s'y attendrait plus ; elle agit, nous espérons l'avoir démontré, par un mécanisme complexe :

1) Elle peut neutraliser directement le toxique, *in vivo*, par formation de dérivés à peu près inoffensifs, par exemple des sulfocyanates dans les intoxications cyanées, des sulfites dans le cas du mercure.

2) Elle constitue une source de glutathion, et l'on a vu comment ce corps agissait efficacement dans les graves empoisonnements par le cyanure, même quand tout espoir semble perdu, dans les intoxications arsenicales, chloroformiques, voire alcooliques où la recharge en glutathion reste pour l'organisme d'un intérêt primordial.

3 Par augmentation de l'élimination des toxiques. L'action de l'ion soufre nous avait préparé à une telle notion, pourtant si discutée. Ce qu'on sait de l'action diurétique de l'hyposulfite de soude, le résultat de recherches récentes, est venu encore l'affirmer.

4) Joignons-y encore son rôle anti-floculant qui joue dans les phénomènes d'intolérance à l'arsenic et d'intoxications par les métaux lourds, tous corps susceptibles de flocculer, voir de coaguler les humeurs.

Et notons enfin son rôle alcalinisant, quand bien des empoisonnements s'accompagnent d'acidose (choc acide de l'arsenic), son rôle réducteur dû à l'ion soufre (souligné dans le cas, encore, de l'arsenic).

FOIE ET HYPOSULFITE DE SOUDE

En même temps que, ces dernières années, l'attention se portait sur le soufre organique, ses supports biologiques et leur présence dans les différents organes, la constatation a pu être faite que le foie représentait à ce point de vue un objet d'études particulièrement intéressant.

Le soufre du foie a depuis déjà longtemps attiré l'attention des auteurs.

SALKOWSKI, ROBIN considéraient que le soufre exprimant le rapport des sulfates variait en fonction de l'atteinte hépatique.

LOEPER disait que le rôle du foie était d'abord un rôle de fixation de la molécule soufrée, et le montrait en étudiant les différents taux en soufre du sang entrant au foie et de celui en sortant, la teneur élevée du foie en soufre.

Secondairement, le soufre oxydé, ou combiné à un certain nombre de produits d'origine intestinale souvent toxiques, est éliminé.

Parallèlement à la fonction thio-oxydante existe une fonction thio-réductrice (LOEPER). Notion digne d'intérêt puisque c'est le soufre non oxydé qui est le seul physiologiquement actif.

Il semblerait logique, après ces données et puisque le glutathion est le support biologique de ce soufre, d'attribuer au foie un rôle important dans le métabolisme de ce tripeptide.

C'est ce que l'expérience a confirmé.

Appliquant leur méthode précise de dosage du glutathion, BINET et WELLER ont constaté que la teneur du foie en glutathion était proportionnellement la plus forte de tout l'organisme, ainsi que le démontre le tableau page 90 (BINET) :

Ces résultats se retrouvaient à peu de chose près, dans toute la série des Vertébrés.

Il faut remarquer la haute teneur du foie en glutathion réduit. On a déjà pu voir qu'il s'agissait là de sa forme utili-

	Glutathion réduit	Glutathion total
Foie.....	171	186
Rate.....	120	183
Glande surrénale.....	111	114
Pancréas.....	125	132
Glande thyroïde.....	74	79
Muscle squelettique.....	37	32
Cœur.....	76	92
Sang.....	23	27

sable par excellence. Il est facile de conclure, dans ces conditions, à un rôle hépatique de réserve du glutathion actif.

FERRARI et CADIO, faisant subir l'hépatéctomie totale à des grenouilles géantes de Hongrie, constatent une forte diminution du glutathion des reins, des surrénales, de la rate, des muscles, et une disparition à peu près totale de glutathion sanguin.

BINET et WELLER, ont pu constater chez le cobaye, après épreuve du jeûne, que seul de tous les organes, le foie avait un taux de glutathion notablement abaissé ; et ce, suivant une courbe progressivement décroissante, en rapport avec la durée du jeûne. Après ce que l'on sait du rôle du glutathion dans le métabolisme cellulaire, il semble qu'on puisse affirmer que c'est là la preuve que le foie tient en réserve le glutathion pour les besoins généraux de l'organisme, comme il en est du glycogène.

De même, BINET et WELLER ont constaté qu'à l'état normal, et compte tenu de la teneur du sang en éléments figurés, le glutathion du sang de la veine-porte était constamment plus riche en glutathion que celui des veines sus-hépatiques.

Tout se passe comme si le sang venant du tractus digestif déposait une partie de son glutathion durant sa traversée hépatique.

L'étude du taux du glutathion du foie au cours de certaines hépaties expérimentales vient apporter des notions physio-pathologiques intéressantes.

BLANCHETIÈRE et BINET, en 1926, ne trouvaient aucune modification du taux du glutathion des divers organes dans les intoxications par l'acide cyanhydrique ou l'oxyde de carbone.

DELORE, en 1927, à propos de phosphore (huile phospho-

rée), acide arsénieux et novarsenobenzol ne trouve pas non plus de changement notable.

Ces résultats ont pu cependant être révisés, grâce à la méthode exacte de dosage du glutathion de BINET et WELLER.

Pour ce qui est de l'intoxication chloroformique, dont RATHERY et SAISON, NOEL FIESSINGER, ont montré l'action élective sur le foie, FABRE et SIMONNET pouvaient constater une mobilisation du glutathion sur un foie perfusé, soumis *in vitro* à l'action du chloroforme.

GERSHLOWITZ et CAMPBELL, en 1931, montrent que le glutathion du foie diminue considérablement lors de l'intoxication chloroformique.

Utilisant la méthode de DOYON, par ingestion d'huile d'olives véhiculant le chloroforme, BINET et WELLER ont travaillé sur le chien et le lapin. Dans tous les cas, la lésion hépatique, vérifiée macroscopiquement et histologiquement, s'accompagnait d'une chute du taux du glutathion.

Les intoxications expérimentales par l'arséniate de sodium menaient à la même constatation : de même les intoxications alcooliques (BINET), phosphorées (ARNAUDET).

Nous ne citerons pas ici tous les chiffres trouvés par BINET et WELLER. Il nous suffira de dire qu'ils marquent un abaissement sensible dans tous les cas de la teneur du foie en glutathion.

Le résultat, enfin, a été le même chez des oies soumises au gavage, chez les chiens dont on avait lié le canal cholédoque.

On vient ainsi de passer en revue les principales atteintes d'ordre toxique, du foie.

Que se passe-t-il lors des hépatites ou des ictères infectieux ?

BINET et WELLER, examinant des cobayes soumis à la spirochétose ictérigène, avaient constaté, cette fois, une élévation du taux du glutathion hépatique.

VARELLA, MUNILLA et DUOMARCO d'autre part, ont noté dans les ictères une réduction considérable du glutathion globulaire, persistant même après disparition de l'ictère ; même constatation dans le sang des cirrhotiques (LABBÉ et NEPVEUX) et pour ce qui est du glutathion total (ACHARD, LÉVY,

GUTHMANN). Ces derniers auteurs interprètent ce phénomène comme un signe d'insuffisance hépatique.

Les recherches de BINET et ARNAUDET sont devenues presque classiques. Elles ont porté sur trois cas d'ictère catarrhal, sept cas d'ictères par rétention calculieuse, deux cas de maladie de Hanot-Chauffard, huit cas de cirrhose de Laënnec, deux cas de cirrhose hypertrophique anascitique, deux de cirrhose pigmentaire, deux cas de tumeur maligne du foie.

Les résultats ont été que le glutathion réduit a été trouvé diminué notablement dans la lithiase biliaire, la cirrhose de Laënnec et la cirrhose pigmentaire ; diminué encore, quoique moins nettement dans l'ictère catarrhal, sensiblement constant dans la cirrhose de Hanot.

Il paraît acquis, dès à présent, qu'il faut considérer ces variations du taux du soufre hépatique, non seulement comme un signe important de souffrance du foie, mais comme une indication nette à l'administration thérapeutique de soufre assimilable.

L'hyposulfite de soude représente, à notre avis, l'agent soufré le meilleur, le plus actif, le moins nocif. BINET et ARNAUDET, ARNOFLEYVITCH, ont établi qu'il permettait à coup sûr la recharge glutathionique de l'organisme.

L'expérience clinique n'a pas déçu.

René GUTMANN, chez un de ses malades, présentant un ictère par obstruction, avec cirrhose et pancréatite chronique, qui fut cholecystostomisée, et revu « dans des conditions pré-agoniques » a pu obtenir une guérison inespérée par l'administration rectale de 3 grammes d'hyposulfite de sodium par jour.

GOSSET et BINET (*Compte-rendu, Acad. de sciences*, 1937) ont rapporté les trois observations suivantes :

a) Celle d'un malade de 68 ans, atteint d'un cancer hépatique, que la médication soufrée (thiosinamine) a nettement amélioré d'une façon évidemment transitoire.

b) Celle d'une malade opérée pour la troisième fois d'un kyste hydatique, chez qui on portait un pronostic très mauvais, et qui guérit grâce au soufre (thiosinamine).

c) Enfin, celle d'un malade de 55 ans, opéré encore pour lithiase biliaire avec angiocholite et poussée d'ictère. Les

suites opératoires sont d'abord simples, mais à partir du 20^e jour, affaiblissement progressif, oligurie, et le 35^e jour, hypothermie avec pouls filiforme, hoquet.

La médication soufrée (hyposulfite de soude cette fois : 3 grammes par jour) « amène une véritable résurrection » ; le malade est guéri au 58^e jour et reste en parfaite santé.

TZANCK et CAMBESSEDÈS, utilisant le thiosulfate chez un hépatique, extrêmement atteint du point de vue de l'état général, obtinrent le même résultat remarquable.

MARTINET, dans une thèse inspirée par CAMBESSEDÈS, cite 4 observations :

1^o Il s'agit d'une malade présentant des crises de coliques hépatiques, avec de la fièvre et chez qui la séro-réaction au para-B avait été positive. On lui retire, chirurgicalement, un calcul cystique. Les suites opératoires sont désastreuses, mais l'effondrement de l'état général est corrigé rapidement, *in extremis*, par l'hyposulfite de soude rectal. La malade guérit.

2^o Il s'agit d'un ictère infectieux, dont la régression rapide a été amenée par l'administration de l'hyposulfite de soude par voie rectale.

3^o Ictère infectieux, chez un enfant de 10 ans, ayant amené un état grave, surtout à cause de vomissements répétés. L'hyposulfite de soude par voie rectale fait tout rentrer dans l'ordre.

4^o Il s'agit encore d'un ictère infectieux amendé grâce à la même thérapeutique.

Il nous a paru intéressant de relater brièvement ces quelques observations. Elles présentent un certain caractère de nouveauté clinique, et, dans tous les cas, une netteté de résultats réellement impressionnante.

Ainsi s'étend encore le champ d'application de l'hyposulfite de soude.

C'était déjà le médicament des petites atteintes hépatiques, des cholécystites, le voilà maintenant élevé au rang de remède héroïque des insuffisances hépatiques graves.

Ce que l'on sait de son influence physiologique a pu nous y préparer. L'avenir montrera sans doute encore mieux ce que l'on peut attendre de lui.

HYPOSULFITE DE SOUDE ET ANAPHYLAXIE

L'action favorable du thiosulfate vis-à-vis des chocs anaphylactiques n'a plus besoin d'être démontrée. Depuis RAVAUT et MATHIEU, de nombreux auteurs l'ont expérimentée et affirmée. Ses applications à la clinique sont maintenant classiques.

Il nous paraît cependant que l'interprétation biologique de cette action (qui entredans le cadre du présent travail) repose sur certaines théories pathogéniques physico-chimiques du choc anaphylactique, non encore peut-être généralement acceptées, mais qu'un certain nombre d'arguments rendent apparemment proches de la vérité. Il s'agit de la théorie de la floculation sérique *in vivo*, de DANYZ, LUMIÈRE et KOPACSEVSKI, accompagnant le choc et déterminant sa symptomatologie.

Et d'abord, qu'est-ce que le phénomène physico-chimique de la floculation ?

Il va sans dire que nous admettons comme démontrée la constitution colloïdale des humeurs, quoique des auteurs, comme LECOMTE DU NOUY, aient voulu récemment démontrer que le sérum était, en réalité, une solution de substances à molécules orientées.

La floculation

Sous l'influence de certains facteurs, les suspensions sédimentent et la phase dispersée se sépare de la phase liquide : le sol flocule.

La floculation peut se séparer en trois stades distincts : le stade du grossissement micellaire, de l'agglomération micellaire, et de la sédimentation. Tous stades accessibles à l'examen ultra-microscopique, néphélométrique, voire à l'œil nu (NaCl et suspension d'or colloïdal : ZSIGMONDY).

Signalons dès maintenant que la floculation est totale pour des proportions déterminées, mais que ces quantités n'ont aucun rapport avec les réactions équimoléculaires qui régissent les phénomènes de chimie générale.

Le phénomène de la floculation est sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- les stades physiques différents par où le suspensoïde a passé,

- la rapidité d'addition du facteur floculant (FREUNDLICH, BACH),

- la forme des micelles d'où dépend en effet leur diffusibilité (SMOLUCHOVSKI).

Le *vieillissement* favorise la stabilisation des colloïdes en introduisant un certain nombre de changements physiques et en particulier, de la conductibilité électrique (KOHLEBAUCH, KOHLSCHUETTER et NEUENSCHWANDER).

L'agitation mécanique accélère la floculation (SCHUPPETER et SMOLUCHOWSKI). La centrifugation accélère parfois le processus de floculation des hydrosols suspensoïdes.

Une modification du degré de solubilité (par addition par exemple, à un hydrosol d'un liquide miscible à l'eau) peut amener une floculation.

La température agit de façon absolument irrégulière.

Le rôle de la tension superficielle dans la floculation des hydrosols suspensoïdes n'est pas définitivement établi. Les auteurs sont d'avis différents : WARBURG, WIESEL, MEYERHOF, BOUTARIC, ont cité des exemples de floculation par diminution de la tension superficielle. Cependant ces cas sont trop peu nombreux pour avoir une signification générale (KOPACSEWSKI) et d'autre part, FREUNDLICH et RONA ont montré que cette floculation ne s'observe qu'au regard d'électrolytes monovalents ou trivalents, mais que c'est la stabilisation qu'on obtient avec les ions bi ou tétravalents.

La *viscosité* amène par son accroissement l'accroissement concomitant de la stabilité des suspensions colloïdes.

L'*action de la lumière* pour FREUNDLICH et NATHANSOHN, est une action floculante.

AUDUBERT s'est occupé plus récemment de la question. Il conclut que les rayons d'une grande longueur d'onde stabilisent les hydrosols étudiés, tandis que les rayons courts les floculent, conclusion confirmée par l'étude parallèle dans les mêmes conditions de la conductibilité électrique, des dimensions micellaires et de l'action de la température.

Les ultra-violets floculeraient les hydrosols (SIRDBERG, COHEN).

L'action des rayons X serait également floculante (GALECKI). Cette conclusion est jugée prématurée par KOPACSEWSKY.

Les rayons α du radium floculent les hydrosols négatifs, les rayons β les suspensions positives (HARDY, HENRI et MAYER, FERNAU et PAULI).

ACTION DES AGENTS CHIMIQUES SUR LA STABILITÉ DES HYDROSOLS SUSPENSOIDES

L'addition ou l'élimination des électrolytes peuvent modifier un hydrosol suspensoïde. Il semble qu'on ne puisse encore à ce sujet formuler de règle générale précise.

La dialyse prolongée, éliminant des ions peut amener la floculation.

L'addition d'électrolytes, à quoi sont souvent extrême-

ment sensibles les suspensions colloïdales, donnent des résultats plus constants.

Pour HARDY et SCHULZE :

1^o Les hydrosols électropositifs sont floculés par les anions et réciproquement ;

2^o A signe identique, l'action floculante d'un ion est d'autant plus énergique que sa valence est multiple.

HOFMEISTER, ayant étudié, en 1888, les actions floculantes de certains ions, sur les colloïdes, a établi que dans ces actions les ions se rangent de façon déterminée, toujours identique. Ce sont les « séries de HOFMEISTER » (1891) qui ont longtemps eu force de loi et dont nous aurons l'occasion de voir une application pharmacologique de HECKON.

KOPACZEWSKI a pu démontrer que ce classement dépendait étroitement des conditions d'expérimentation et qu'il comportait en réalité une extrême variété.

La dose introduite donne pour une même substance des résultats variables. C'est ainsi que deux zones de floculation ont été observées par WEIMANN sur l'hydrosol de soufre par les sulfocyanures de potassium et de calcium.

Enfin, les recherches de MUELER ont établi l'importance dans les réactions de floculation des ions H^+ très actifs : mais la partie non dissociée de l'électrolyte joue également un rôle non négligeable.

L'importance biologique de la notion de pH, de sa signification électrodynamique et son retentissement colloïdal, mérite que l'on s'y arrête un peu.

La possibilité de renverser la charge électrique des suspensions a été constatée par PERRIN en 1903 (*C. R. Aca. Sciences*). HARDY (1900) signala ensuite que les colloïdes amphotères : surtout les protides, possèdent la propriété de changer leur signe électrique.

1) Que la stabilisation se confond avec une perte de la charge électrique des micelles qui deviennent « iso électriques ».

2) L'optimum de la labilisation colloïdale correspond à une certaine charge électrique que l'on pouvait exprimer en concentration d'ions positifs : H^+ (MICHAELS et RONA).

3) Certains processus colloïdaux, tels que le gonflement

(CHIARO), la gélification (MICHAELIS) présentent un maximum d'intensité correspondant à une charge électrique déterminée.

Et, conclusion biologique :

4) Certaines réactions biologiques telles que fermentations se poursuivent dans des conditions les plus favorables en présence d'une charge électrique optimum (KJELDAHL, SOERENSEN, MICHAELIS).

LOEB (*Theory of Colloid*, 1922) constata que, dans la zone de labilité, la charge électrique des micelles correspond à une concentration en ions positifs et notamment en ions H^+ , toujours la même pour chacune des substances examinées : d'où détermination de la concentration en ions H, point isoélectrique considéré comme caractéristique du minimum de dispersion.

Mais il a été démontré qu'il y avait pour chaque suspensioïde, deux ou trois points isoélectriques : ainsi pour la gélatine, le même maximum de « labilité » existe lorsque la concentration en ions H est soit de 2, soit de 4,7, soit de 7,7. Ces « points » ont d'ailleurs été montrés comme étant des « zones » assez larges correspondant au maximum de labilité et alternant avec le maximum de stabilité.

L'action des ions H^+ ou OH^- n'est pas seule à entrer en jeu, les ions non dissociés par exemple PO_4 dans le cas de l'acide phosphorique P_4OH_2 interviennent activement.

KOPACZEWSKI, citant à l'appui de ses dires, OSTWALD PAULI (1924), HILL (1923), SMITH (1925), CHÉRÉ (1926), etc., considère ainsi comme difficile à admettre le rôle capital que l'on a voulu faire jouer aux ions H^+ .

Cependant, VLÈS (*Arch. phys. Biol.*, 1925 et 1927) a voulu, avec COULON revaloriser le rôle des ions H, affirmant que la formation des complexes colloïdaux est conditionnée par les déplacements des « points iso-électriques » de chacun des composants du sérum, points qu'il a tenté de déterminer.

KOPACSEWSKI critique vivement ces conclusions. Voici ce qu'il conclut à propos de cette question d'une importance biologique extrême :

1° A un certain potentiel électro-cinétique correspond un degré déterminé de stabilité des micelles colloïdales. Plus

cette charge est intense, plus la micelle est stable grâce au phénomène de répulsion électro-statique ;

2^o N'importe quel ion positif chargera une micelle électro-neutre et ceci avec d'autant plus d'intensité que sa propre charge est forte. Donc, les ions polyvalents seront des plus énergiques à ce point de vue. Les ions H^+ les plus rapides, parmi les cations, les ions OH^- les plus rapides parmi les anions, possèdent cette propriété à un haut degré, mais elle ne dépasse pas celle des ions trivalents, par exemple.

3^o Etant donnée la possibilité de mesurer la concentration de ces ions H ou OH^- , il fut commode et il l'est encore aujourd'hui de provoquer les variations de la charge électrique des micelles par l'introduction de ces ions, et d'en mesurer exactement la concentration. Ce fait a fait oublier à certains auteurs que d'autres ions sont capables de provoquer les mêmes modifications. Il ne faut pas attribuer aux ions H une « spécificité », une omnipotence, en suivant dans ceci l'exemple contagieux du langage biologique, courant mais regrettable ;

« Grâce à ces faits, les colloïdes peuvent dans un mélange et dans des conditions déterminées, rarement du reste, réalisées dans les milieux biologiques, former des complexes ayant eux-mêmes à leur tour des zones de labilité et de stabilité spéciales, capables à nouveau de former des complexes d'adsorption ou de se désintégrer ».

(KOPACSEWSKI).

THÉORIES DE LA FLOCCULATION

Celle de SMOLUCHOVSKI a reçu le plus grand nombre de vérifications expérimentales.

La floculation, pour lui, dépend surtout de deux facteurs, mouvement brownien des micelles et existence d'une sphère d'action entre elles.

Les facteurs floculants déclencheraient les forces d'activité péri-micellaires ; si l'une des micelles entre dans le champ d'activité d'une autre, le mouvement brownien est supprimé à ce niveau ; elles s'immobilisent, d'où augmentation du volume des micelles, augmentation de la viscosité ; à un stade plus avancé, apparition de la floculation.

ZSIGMONDY, FREUNDLICH, SVEDBORG, KRÜYT, WEST-GREEN ont ainsi établi une formule exprimant le temps de coagulation, qui s'est trouvée en général proche de la vérité expérimentale.

Dans les floculations lentes, DE KRÜYT a jugé nécessaire d'introduire la notion de surfaces inactives ; GOSH, DHAR, WEISEN, font intervenir « l'activité des ions », leur « adsorbabilité ».

De plus, pour WIEGNER et GALECKI, les micelles grossies servent de « points d'attraction ».

DISPERSION DES FLOECULES

Dans certains cas, le flocculé formé reste indispersible, cependant le fait est loin d'être général : SVEN ODEN (*Zeit. physik.*, 1913) a démontré qu'il est possible de disperser le flocculé du sel d'argent, formé par addition de nitrate d'ammonium dans l'excès de cet électrolyte.

LINDER et PICTON ont constaté la redispersion d'hydroxyde de fer flocculé par NaCl par des lavages à l'eau distillée.

Le flocculé de soufre se redisperse dans les sels alcalins. Les agglomérations de congorubine (qui se traduisent par un passage au bleu) sont dispersées par dilution dans l'eau distillée (OSTWALD, 1910).

D'autres exemples abondent qu'il serait trop long de citer. Nous allons voir plus loin quelle est, dans ce domaine, l'action remarquable de l'hyposulfite de soude, à quoi est probablement liée son action anti-anaphylactique. Il nous faut maintenant voir comment se relie le phénomène biologique de l'anaphylaxie et le phénomène physico-chimique de la floculation.

L'ANAPHYLAXIE

C'est là un phénomène biologique d'importance énorme qui a suscité et qui suscite encore une foule de travaux.

MAGENDIE, dès 1839, KOCH, HAYEM, BEHRING, BRIEGER, KNORR, FLEXNER, J. et P. COURMONT, RIST avaient parlé de phénomènes d'hypersensibilité. Mais c'est Charles RICHET père, en 1902, qui caractérisa pleinement, et définit l'anaphylaxie : la chose et le mot. Il n'est que d'un intérêt historique de rapporter qu'avec PORTIER, c'est en travaillant sur le sérum d'anguilles, puis le poison des actinies qu'il la découvrit.

En 1903, ARTHUS étudie l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval ; il remarque une réaction très vive au point d'injection, qui prenait même un aspect gangréneux. C'est le phénomène d'ARTHUS devenu classique.

La même année, ce sont les travaux de VON PIRQUET, dont nous parlons ailleurs.

OTTO, en Allemagne ; ROSENAU et ANDERSON, en Amérique, mettent en valeur ce fait expérimental : l'injection d'une faible dose ($1/250^e$ à $1:1.000.000^e$ de cc.) de sérum de cheval crée chez le cobaye un état d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. L'addition de toxine diphtérique rend cet état plus accusé. Un intervalle d'au moins 10 à 12 jours est nécessaire entre les 2 injections. Une injection de sérum faite dans cet intervalle rend l'animal réfractaire, au moins pendant un certain temps, au choc anaphylactique.

BESREDKA et STEINHARDT montrent, en 1907, que la voie nerveuse employée lors de l'injection déclenchante, rend le choc plus précoce et plus violent.

Toutes les voies se prêtent d'ailleurs à la sensibilisation : voies sous-cutanée, intra-veineuse, intra-péritonéale, intra-trachéale, intra-cérébrale, intra-vaginale (UHLENLUTH et

STEFFENHAGEN, HAMON), épidermique (PIERRET et GERNEZ); la voie digestive a été employée avec succès dans certaines conditions par ROSENAU et ANDERSON ; la voie intra-musculaire (KRUSINS), intra-cornéale (WESSELY).

RICHET, en 1913, avait signalé que l'anaphylaxie alimentaire lui paraissait difficilement réalisable en face d'un système digestif normal. M^{me} MAKAROF, ARLOING et LANGERON l'ont réalisée expérimentalement (1923) en décapant l'intestin avec de la bile.

INTERPRÉTATIONS PATHOGÉNIQUES DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

Primitivement pour RICHET, le choc était d'origine toxique. Pour Maurice NICOLE, FRIEDBERGER (1910), la première injection fait apparaître dans le sang un anticorps précipitant, une précipitine. Lors de l'injection déchaînante, une floculation apparaîtrait ainsi dans le sang. Mais cette floculation ne provoque pas, pour FRIEDBERGER, les accidents anaphylactiques. Les floculats fixent l'alexine du sang, il y a déviation du complément et digestion du précipité par interaction du complexe antigène-précipitine-alexine. La molécule protéique, ainsi digérée, donne certains sous-produits toxiques qui représenteraient le poison anaphylactique : « l'anaphylatoxine ».

Selon VON PIRQUET et SCHICK, VAUGHAN et WHELLER, le poison anaphylactique est également représenté par certains stades de dégradation de l'antigène protéique ou de leurs dérivés décarboxylés (polypeptides décarboxylés pour H. de WAELE ; histamine pour DALE et LAIDLAW).

De nombreux travaux insistent d'ailleurs sur l'analogie entre les chocs histaminiques et anaphylactiques. Les deux chocs présentent la même symptomatologie chez les différentes espèces animales. On constate les mêmes modifications humorales, les mêmes modifications histologiques (GRAJDOŠ).

Les recherches de ces dernières années semblent apporter des arguments plus probants, mettant en évidence la libération de l'histamine lors du choc anaphylactique.

Chez le cobaye sensibilisé, on détermine le choc par injection déchaînante et on recueille le sang veineux pulmonaire (le poumon étant l'organe de choc chez cet animal). Ce sang, injecté à un cobaye non sensibilisé, déclenche le spasme pulmonaire caractéristique du choc anaphylactique. D'autre

part, dans ce liquide de choc, on a pu établir par des moyens chimiques et pharmaco-dynamiques, la présence d'histamine (BARTACH et ses élèves, 1935 ; DRAGSTETT et GEBAUER-FUELNEGG, 1932 ; BURGH, DALY, PEAT et SCHILD, 1935).

Le conflit antigène-anticorps met en liberté l'histamine, substance dont l'action pharmaco-dynamique expliquerait les symptômes du choc anaphylactique. On connaît les conclusions thérapeutiques multiples de ces assertions.

Ajoutons cependant que NAKAMURA et TAKAHASHI (1938) ont conclu de leurs expériences que la réaction anaphylactique diffère du choc histaminique : il y a un rapport direct entre celle-là et les terminaisons périphériques du système nerveux et non lorsqu'il s'agit du choc histaminique.

Pour MAIGNON, l'anaphylaxie serait due à deux ferments différents se produisant à la suite d'injections de matières protéiques chez l'animal.

Ces ferments seraient produits tous deux rapidement par la substance injectée, mais tandis que l'un d'eux peptonisant, reste indéfiniment dans l'organisme, le second, transformant les peptones en acides aminés, disparaîtrait en quelques jours. De sorte que, lors de l'injection déchaînante, la substance antigénique donnerait sous l'action du ferment résiduel, des peptones qui déclancheraient la crise anaphylactique.

Pour Auguste LUMIÈRE, le choc anaphylactique procède directement d'une floculation humorale. Les floculats ont pour principale action de provoquer des embolies capillaires, et l'excitation des centres nerveux, par l'intermédiaire de l'endothélium capillaire de ses centres. D'où réflexe de dilatation viscérale brusque et, de là, congestion, hypotension, leucopénie, syncope.

Lorsque les floculats sont moins abondants et que l'irritation des centres s'effectue d'une façon progressive, l'endothélium vasculaire s'accoutume à l'excitation. Pour en arriver à cet état de désensibilisation, il faut soit arriver à dissoudre les floculats, soit éviter la formation des précipités, soit empêcher ou atténuer l'action brusque sur l'endothélium des capillaires.

Cette floculation a été niée par un certain nombre d'auteurs.

A. LUMIÈRE, avec MAYER (1934) a lui-même reconnu que lorsqu'on ajoute *in vitro*, au sérum de lapin sensibilisé, de l'antigène en proportion comparable à celle qui existe dans l'organisme à la suite de l'injection déchaînante, il ne se forme pas de précipité. Il y a cependant, retenons le fait, une augmentation de la viscosité du sérum, par accroissement de volume de 20 % des micelles protéiques qui constituent ainsi des floculats invisibles. Sans qu'il y ait donc de floculation visible au néphélomètre, il se produit un trouble de l'équilibre colloïdal du sérum. On peut penser que ce déséquilibre peut accentuer un certain nombre de troubles et que le pouvoir de l'hyposulfite de soude « régulateur de l'encolloïdité du sérum » interviendra utilement.

La théorie de LUMIÈRE est en particulier combattue par BORDET. Si, en effet, après avoir ajouté au sérum de la gélose, on fait barboter de l'acide carbonique dans le liquide décanté, il se forme un trouble abondant. Ce trouble n'est pas toxique, mais le liquide clair qui le surmonte après sédimentation l'est. C'est, dit BORDET, l'alexine du sérum subsistant dans ce liquide clair qui joue le rôle important dans la formation des anaphylatoxines. LUMIÈRE critique l'expérience de BORDET en affirmant qu'après centrifugation suffisamment prolongée, le liquide surnageant n'a plus aucune toxicité.

A. LUMIÈRE invoque de plus le fait que l'injection dans le sang, d'une suspension de poudre de sulfate de baryte dans l'eau physiologique, déclenche les symptômes du choc anaphylactique.

Cette expérience a été discutée dans son interprétation. Encore tout récemment (juin 1937), MAIGNON et BARRUCAUD comparant la sensibilité respective du chien et du cobaye à l'injection, d'une part, de la suspension barytique de LUMIÈRE, d'autre part, du sérum gélosé et centrifugé de BORDET, ont montré la plus grande sensibilité du chien à l'injection de baryte.

Or, les expériences de laboratoire ont depuis longtemps prouvé que le cobaye était l'animal le plus sensible au choc anaphylactique. Ce dernier est donc sans rapport avec le choc barytique.

Cependant, à côté de LUMIÈRE, KOPACSEWSKI s'est fait le champion de la théorie de la floculation.

De nombreux auteurs avaient, avec lui, établi un certain nombre de faits.

En 1914, KOPACSEWSKI et MUTERMILCH avaient démontré :

a) Que la possibilité d'engendrer le choc s'accompagne parfois d'une augmentation de la tension superficielle *in vitro* de ce même sérum ; or, on sait que cette augmentation conduit souvent à la rupture de l'équilibre colloïdal dans le sens d'une floculation.

b) Que le sérum de cobayes ayant succombé après injection de leur propre sérum rendu toxique après contact avec un gel colloïdal tel que la gélose (BORDET) avait une tension superficielle très basse, ce qui laisse supposer une labilisation totale d'une fraction colloïdale sérique.

ZUNZ et LA BARRE, reprenant à ce sujet des expériences antérieures dont ils n'avaient pas tiré de conclusions nettes, constatent que ce phénomène est sérique et plasmatique et qu'il est parallèle à l'intensité du choc. HOMES, HANZLIK, EMPEY, LOEHR et FARR, THIELE et EMBLETON confirment la chose. DALE et KELLOWAY n'ont pu la vérifier.

Or, après SEGALÉ, on sait que la destruction des micelles protidiques s'accompagne de la libération des substances moléculairement disposées, ce qui signifie abaissement de la tension superficielle en même temps que labilisation colloïdale.

Donc, le contact des gels colloïdaux, ou de suspensions déterminées, avec le sérum d'un animal normal, provoque une rupture d'équilibre colloïdal qui se traduit par une floculation micellaire. En injectant le sérum ainsi modifié dans la circulation, cette floculation commencée *in vitro* se poursuit *in vivo* et aboutit à une obstruction des capillaires.

LOEHR en 1922, LUMIÈRE et MAYER plus récemment, avaient démontré dans ces conditions l'augmentation des micelles plasmatiques par la mesure de la viscosité, ou de la pression d'hydratation, « pression osmotique colloïde ».

Et en 1917, VLÈS examinant les spectres de mélange

toxine-antitoxine avait conclu qu'il s'agissait d'une modification d'état physique, d'un début de floculation.

c) Le degré de dispersion diminue ; c'est ainsi que les globulines, y compris le fibrinogène, augmentent au cours de la sensibilisation pour disparaître après un choc grave ou mortel. C'est ce qu'avaient démontré, malgré des contradictions apparentes tenant surtout à des différences techniques, de WAELE, 1921 ; BERGER, 1922 ; REYMANN, 1923 ; BRUCKMANN, 1930 ; REITSTOTTER, 1922 ; AUBRY, 1935 ; LUMIÈRE, 1934 et 1936.

d) Le degré de stabilité colloïdale diminue également. C'est ce qui ressort des expériences de JOLTRAIN (1928) qui, additionnant d'hydrate de fer colloïdal divers sérums, mesura au néphélomètre le trouble produit et constata que le sérum des urticariens floculait le plus facilement.

e) Le pH est modifié. DRILHON et GALUP (1935) avaient conclu après l'étude de 19 cas d'asthme qu'il existait dans 17 cas un décalage net d'un des points iso-électriques du sérum vers la zone alcaline, d'où d'après ces auteurs, augmentation de floculabilité plasmatique, « tare d'instabilité humorale ».

Le pH du sérum anaphylactique a été étudié par HIRSH, WILLIAM, ZUNZ, LA BARRE et EGGSTEIN, qui avaient conclu à la diminution de l'alcalinité du sang.

M^{lle} MENDELEIEFF, après un choc rapidement mortel, a trouvé un pH abaissé à 5/4,8.

Pour BIGWOOD, la réserve alcaline diminue dans le choc anaphylactique même si le pH est constant. Ces variations d'ionisation entraînent vers la conclusion que la charge électrique de certains colloïdes du sang est vers leur zone de labilité, aptes par conséquent à floculer et « peut-être alors que certaines réactions catalytiques se déclenchent placées en face de conditions optima de pH » (KOPACSEWSKI).

Enfin, résumant ses travaux sur la question, KOPACSEWSKI (sept. 1937), a montré qu'il existait :

1^o Une hétérogénéité ultra-microscopique du sérum mis en contact de certaines suspensions et des gels (1914 avec MUTERMULCH, COMANDON et BOM), ou des mélanges de sérum hétérologues (en 1915) pour le sérum de murène et de cobaye ;

2° Un abaissement de tension superficielle des sérums des animaux ayant subi un choc anaphylactique sévère (1914 avec MUTERMILCH) confirmé depuis par ZUNZ ;

3° Une inversion de la charge électrique des globulines sériques après le choc anaphylactique (1920) (rôle de la charge électrique des gels rendant, par simple contact, les sérums provenant des animaux normaux, susceptibles de provoquer le choc en injections intra-veineuses aux mêmes animaux), 1920 avec M^{lle} GRUZEWSKA, confirmé depuis par FISHER ;

4° La possibilité de sensibilisation des animaux uniquement par des colloïdes de charge électrique positive (1929).

L'ensemble de ces faits a permis de former une conception colloïdale de l'état anaphylactique dans ses diverses phases, la sensibilisation amenait une sorte d'hyperlabilisation des complexes colloïdaux humoraux, de sorte qu'une intervention tant soit peu faible, provoquait une rupture brusque de cet équilibre, rupture se traduisant par un grossissement moléculaire et même par la floculation micellaire des divers constituants plasmatiques.

A l'appui de cette conception, et se basant sur les données de la colloïdologie en général, un certain nombre de conditions peuvent empêcher la floculation et la rendre moins brutale :

1) Stabilisation du milieu humoral par l'action des substances abaissant la tension superficielle des humeurs (savon, acide lactique, dérivés camphrés), ce qui fut confirmé par H. VINCENT en collaboration avec ROFFO, VAHRAM et d'autres...

2) La même stabilisation pouvait être obtenue par l'augmentation de la viscosité (glucose, glycérine, acide lactique, carbonates alcalins).

Deux preuves nouvelles sont apportées :

a) On sait après HENRI et BIELECKI (1910) que l'étude des spectres d'absorption dans l'U. V. permet non seulement de découvrir et de fixer la polymérisation des molécules, mais, dans certains cas, de fixer la présence de certains groupements moléculaires. Donc l'augmentation de l'absorption dans l'ultra-violet par des sérums des animaux sensibilisés comparée à celle constatée à l'état normal, le retour à l'absorption

normale après le choc ne peuvent s'interpréter que par une augmentation notable du volume, soit des complexes moléculaires, soit des micelles colloïdales du sérum.

b) Cette constatation est corroborée par l'accélération de la lactogélification du sérum des animaux sensibilisés et le retour vers la rapidité normale chez des animaux ayant subi un choc grave ou mortel. Etant donné que la gélification dépend d'un degré de dispersion bien déterminé des colloïdes humoraux, les deux faits se corroborent mutuellement.

Ainsi l'hypothèse du grossissement micellaire comme cause du phénomène de la sensibilisation et de la floculation au cours du choc anaphylactique est largement étayée.

Or, il semble que l'hyposulfite de soude ait sur les floculations sériques une action de reconstitution colloïdale intéressante.

ACTION ANTI-FLOCULANTE DU THIOSULFATE

Le thiosulfate de soude a une action anti-floculante remarquable *in vitro* et facile à mettre en évidence.

LUMIÈRE a montré l'action dispersante des hyposulfites vis-à-vis des floculats. TECHOUEYRES et M^{lle} PILLEMENT ont démontré, en 1930, que l'hyposulfite de magnésium introduit en faible quantité dans les sérums floculants des réactions de Verne, abaissait considérablement le chiffre opacimétrique traduisant l'intensité de la floculation.

Nous avons refait, dans le service de M. JAUSION à l'hôpital Franco-Musulman, la même expérience avec M^{lle} LUBAC, nous servant du thiosulfate sodique.

En voici les résultats :

1^o Réaction de floculation de VERNE à la résorcine

	1 ^{er} résultat	Avec 2 gouttes d'hyposulfite de Na	Avec 3 gouttes
N ^o 3 A... Ali.	123	88	48
N ^o 4 D... Ali.	88	53	41
N ^o 22 B... Yahia ...	30	20	15
N ^o 2 D.	144	115	84
N ^o 12 L. ben Abdal- lah	82	70	49
N ^o 14 A... ben Saïd.	32	25	8

2^o Réaction au péréthynol

	1 ^{er} résultat	Avec 2 gouttes	Avec 3 gouttes
A... Mohammed	11	11	0
A... ben Salah	34	34	27
A... ben Saïd	127	127	116

Il ne s'agit pas d'un effet de dilution : l'eau distillée ayant au contraire, tendance à augmenter la floculation. Il s'agit d'un effet spécifique anti-floculant.

L'hyposulfite, de plus, selon TECHOUEYRES, provoque la dispersion immédiate des agglutinations micellaires déterminées par l'addition au sérum de cheval d'une goutte de teinture alcoolique de teinture de benjoin. Il provoque aussi, en général, la décoagulation des floculats.

HECKO (1929) a étudié à la fois le pouvoir antitoxique et le pouvoir anti-floculant du thiosulfate sodique.

a) Il pratiqua sur le sérum des mesures néphélométriques et viscosimétriques. Contrairement à ce que l'on pouvait en attendre, elles ne révélèrent entre elles aucun accord. Si les mesures néphélométriques donnent des chiffres progressivement ascendants, la viscosimétrie donne des chiffres ascendants puis descendants.

Le sulfate de cuivre a créé une floculation importante, que HECKO rapporte à son effet déshydratant.

Le thiosulfate sodique s'oppose à cette floculation, ce qui amène l'auteur à conclure qu'il peut se comporter comme antidote du cuivre et autres métaux lourds en agissant sur le complexe cuivre-albumine, mais sans que l'on puisse encore déterminer les relations exactes du cuivre, du sérum, et du thiosulfate.

b) Déterminant dans la série de HOFMEISTER des agents floculants, la position de S_2O_3 , l'anion du thiosulfate sodique, HECKO constate d'abord qu'elle diffère suivant la méthode d'étude. Mesurant l'effet néphélométrique sur une dilution de sérum au $1/10^e$ la position du $S_2O_3Na_2$ est après 2 à 4 heures : citrate de Na, BrNa, $S_2O_3Na_2$, SCNNa, Na salicylate.

Après 24 à 48 heures : NaCl, NO_3Na , salicylate de Na, $S_2O_3Na_2$, BrNa, SCNNa.

Les effets sur la viscosité du sérum varient : après 4 à 6 heures : SO_4Na_2 , Na salicylate, Na acétate, $S_2O_3Na_2$, NaF.

D'autres séries sont données suivant l'influence des sels sur la floculation sérique avec de l'alcool éthylique, des sels de métaux lourds.

En particulier, avec SO_4Cu et $HgCl_2$, à côté de la formation de dérivés complexes, l'action de prévention de $S_2O_3Na_2$ sur

la floculation, en rapport avec sa concentration, est évidente.

L'action favorable du thiosulfate sur l'intoxication par les métaux lourds est donc d'autant plus marquée que sa concentration est plus forte.

VIGNATI, HRADISTÉ, SKALAK (1934) ajoutant à du sérum une solution à 1 % de chlorure d'or, constatent la création d'une grosse floculation. Si on ajoute au sérum précipité quatre, cinq fois le poids d'or d'hyposulfite, de soude, les flocons se redissolvent et le sérum reprend l'aspect normal. Si on ajoute d'abord l'hyposulfite et ensuite le chlorure d'or, il n'y a pas de floculation. Il y a donc, ajoutent les auteurs, réparation ou protection de l'état colloïdal du sérum, ce qui ne se produit pas avec d'autres combinaisons sulfurées couramment employées en médecine.

FLOCULATION ET ARSENIC ; PRÉVENTION PAR L'HYPOSULFITE

Nous en arrivons maintenant à l'étude des arsenicaux du point de vue de leur retentissement sérique.

L'étude forcément résumée des troubles humoraux produits par eux, leur expression clinique sous forme fréquente, de choc anaphylactique, l'action favorable devenue maintenant notion classique, de l'hyposulfite de soude, viendra confirmer ce que nous disions : *a*) de la relation intime floculation anaphylaxie ; *b*) du rôle anti-anaphylactique (dissolution des floclés) du thiosulfate sodique.

DON R. JOSEPH (1916), avait le premier constaté la formation de précipités après injection de salvarsan, surtout à réaction acide.

DANYZ, RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX (1923) mettant en présence une solution de novar et du sérum de sujet atteint d'érythrodermie arsenicale ont constaté une floculation qui, d'après ces auteurs, ne pourrait se reproduire en présence d'un sérum sain.

Mais GARNIER, POMARET et RUBINSTEIN ont, dans tous les cas, retrouvé ce précipité.

Pour DANYZ (1916) qui attache à la formation de floclats, une signification générale, le précipité se formerait surtout en

présence de sels (phosphates alcalins) ou du CO^2 du sang. Ce précipité serait d'ailleurs redissous par combinaison avec des bases organiques ou par sulfoconjugaison.

Pour POMARET (1920) il s'agirait de la formation d'un complexe protéino-arséno-phénolique d'autant plus rapide à se former que son acidité est plus élevée.

Pour MÉLAMET (1921) l'intensité de la floculation est essentiellement variable avec le sérum employé, l'échantillon arsenical ; elle est surtout en rapport avec le pH. On sait que le pH d'une suspension colloïdale, en se modifiant, modifie aussi le degré de dispersion colloïdal.

Dans le cas de l'arsenic, si on observe certes parfois une certaine floculation du côté alcalin, c'est cependant du côté de l'acidité que la précipitation est la plus marquée. C'est ce qui ressort des expériences de MÉLAMET.

Sur le plan clinique, c'est la traduction des accidents mortels du début de l'ère arsenicale, commis sous le nom de « choc acide ».

C'est ainsi que LEREDDE, en 1911, attribuait à son hypo-alcalinité les accidents du 606 ; MILIAN montra que ces accidents en rapport avec le pH des sérums (variable suivant les individus), étaient plus fréquents avec les sérums acides ; de même concluaient JANSELME et TOURAINE, VERNES, de même GAUCHER, GOUGEROT et GUGGENHEIM, MARTINS, etc...

L'alcalinisation des produits arsenicaux injectés s'imposent donc.

L'hyposulfite de soude, avec sa réaction alcaline, est toute désignée comme agent d'accompagnement de l'arsenic, pour apporter la tranquillité absolue.

Le degré d'oxydation de l'arsenic joue également un rôle accélérateur vis-à-vis de la floculation *in vitro* (MÉLAMET), un rôle favorisant vis-à-vis des accidents cliniques. Des expériences de RICHET, de TALON (1931) il ressort que l'hyposulfite de soude représente le meilleur agent empêchant l'oxydation.

Ainsi donc, action plurivalente de l'hyposulfite de sodium : anti-acide, anti-oxydante, se rejoignant dans la prévention de la floculation sérique *in vivo*, causée dans certaines conditions par l'arsenic.

Hypo-sulfite et arsenic. Rôle du choc

Les aspects cliniques des accidents arsénobenzoliques sont trop connus pour que nous y insistions ici.

Leur interprétation a été plus discutée. S'agit-il d'accidents anaphylactiques ou anaphylactoïdes ?

En 1911, RAVAUT notait la ressemblance clinique des accidents de l'arsenic avec certains syndromes depuis longtemps rapportés à des phénomènes de sensibilisation : érythème, urticaire, etc... Citant, avec WEISSENBACH, diverses observations et mettant hors de question la dose injectée et la technique d'injection, il concluait à un choc d'ordre anaphylactique.

De nombreux auteurs, WIDAL, ABRAMI, GOUGEROT, etc., sont de cet avis.

Les auteurs allemands concluaient dans le même sens : HOFFMANN et JAFFÉ, LENENS, FISHER, KANNENGIESSER, WECHSELMANN...

Les conditions dans lesquelles se produisent les accidents rappellent de très près les conditions expérimentales de l'anaphylaxie : il s'agit souvent de sujets ayant été traités antérieurement sans présenter aucun symptôme inquiétant, mais qui, lors d'une reprise thérapeutique ultérieure, font pour de petites doses des accidents parfois inquiétants, brusques, rapidement évolutifs, le plus souvent d'ailleurs guérissant spontanément. (FLANDIN et TZANCK, CHABROL et KHOURY, RAVAUT, BOUTELIER, etc...).

Dans le cas de CHABROL, l'injection déchaînante était de 1/7^e de centigramme de novarsénobenzol ; dans un cas de RAVAUT, deux ans s'étant écoulés depuis la première série, deux centigrammes de novar firent apparaître une éruption scarlatiniforme.

Plusieurs auteurs appuyèrent leur opinion sur des arguments biologiques expérimentaux : transmission passive de l'anaphylaxie, reproduction chez l'animal d'anaphylaxie aux dérivés organo-arsenicaux.

Cette dernière expérience a donné des résultats positifs entre les mains de SWIFT, de FLANDIN et TZANCK, mais négatifs pour LESNÉ et DREYFUS, KAPIMZISKI et FREI. La méthode d'exploration de la sensibilité du sujet par intra-dermo-réactions à l'antigène arsenical a été employée avec succès.

TISSIER (1911), WECHSELMANN (1912) les recommandèrent les premiers ; GARNIER (1929) dans sa thèse, FREI et MAYER, NARDELLI citent des observations où la cuti-réaction s'avéra très positive chez des malades sensibilisés.

RAYNAUD (1923) aurait même eu des cuti-réactions positives s'atténuant progressivement ; GATÉ (1931) de même.

Après deux ans de latence, suivant un premier traitement arsenical, MILIAN et GARNIER purent reproduire chez deux malades des intra-dermos-réactions positives.

Enfin, employant la méthode de désensibilisation de BES-REDKA, EMERY et MORIN, REYNAUD et d'autres ont pu éviter le choc, donnant ainsi à l'étiologie anaphylactique de ces accidents du novar une sanction et une preuve thérapeutiques.

L'hyposulfite de sodium viendra là encore jouer son rôle général d'agent anti-anaphylactique. Il le jouera d'autant mieux qu'il accompagnera l'arsenic injecté, devenu l'antigène (voir VIGNATI, OBATA et HIDÉO, etc...).

L'HYPOSULFITE DE SOUDE EN TANT QU'AGENT ANTI-ANAPHYLACTIQUE

Nous venons de voir comment il devenait extrêmement probable que le choc anaphylactique pût être considéré comme une rupture d'équilibre colloïdal, suivie d'une floculation micellaire, régies par des lois aujourd'hui de plus en plus connues.

Nous avons également vu que l'hyposulfite de soude s'opposait efficacement d'une façon très générale, à la floculation, et particulièrement lors de l'introduction dans l'organisme de produits médicamenteux ou toxiques, au premier rang desquels nous avons placé l'arsenic.

Pour ce qui est des phénomènes anaphylactiques, et comme on peut s'y attendre, il répond aussi favorablement.

On a beaucoup cherché s'il existait un agent pharmacologique capable d'inhiber le développement de tels phénomènes.

BESREDKA a montré, en 1907, que l'anesthésie générale à l'éther inhibait le choc. L'uréthane a la même action (FARMER, 1937). De même l'alcool, mais d'une façon toute temporaire.

BANZHAF déclare avoir obtenu de bons résultats en se servant d'hydrate de chloral.

Entre les mains de BESREDKA, de FARMER, le chlorhydrate de morphine et l'extrait d'opium ont donné des résultats négatifs.

DALE et KELLAWAY, injectant du sérum normal de cobaye à un autre cobaye sensibilisé, ont évité les accidents, mais très passagèrement (KELLAWAY et COWELL).

KOPACSEWSKI et VAHRAM ont injecté dans la veine, 5 minutes avant l'épreuve, une certaine quantité de taurocholate, d'oléate, ou de glycocollate de sodium, ou de saponine.

HENRIJEAN et KOPACSEWSKI injectent à des cobayes sensibilisés de l'eau ferrugineuse de Spa, avec succès, à condition d'agir 5 minutes avant l'injection déchaînante.

LÉVY-SOLAL et TZANCK injectent du chlorhydrate de pilocarpine, mais la dose optimale reste difficile à déterminer. SICARD et PARAF ont proposé le carbonate de soude.

A. et P. GIROUD (1934) attribuent à l'acide ascorbique un pouvoir anti-anaphylactique d'où, pour ces auteurs, l'importance d'un régime bien compris chez les sensibilisés.

De tous les extraits d'organe (surrénales, hypophyse, thyroïde, etc...) seul, l'extrait parathyroïdien a sur le choc une légère action inhibitrice (HAAG, KUHNE, HUCKE et KARCHENHAUSEN, 1936).

VIOLLE (1936) empêche le choc en injectant préventivement une petite quantité du même sérum, préalablement dilué et chauffé à 100°.

C'est cependant l'injection de l'hyposulfite de soude qui paraît réunir le plus grand nombre de suffrages, et donner les meilleurs résultats cliniques.

La conclusion des premières expériences de LUMIÈRE, était que l'hyposulfite de soude avait une action antianaphylactique très nette. D'après lui cependant, l'action du thiosulfate de magnésium serait deux fois plus active.

KABELIK, qui a repris ces expériences, conclut dans le même sens, mais ajoute que la toxicité de ce dernier sel est aussi 5 fois plus grande. Il signale, aux fortes doses, une action toxique du magnésium sur le foie, et il ne faut pas oublier que les sujets sensibilisés sont souvent des hépatiques.

Signalons encore, comme inconvénient léger, mais réel, la sensation désagréable qui suit l'injection de l'hyposulfite de magnésium.

Les conditions d'action de l'hyposulfite de soude ont été aussi précisées par KABELIK :

— si on injecte à un cobaye sensibilisé vingt minutes au moins avant la dose déchaînante un 1/2 centimètre cube de la solution à 20 % d'hyposulfite, non seulement le choc ne se produit pas, mais l'anti-anaphylaxie persiste plusieurs jours.
— si les premiers symptômes du choc sont apparus, le $S_2O_3Na_2$ est impuissant.

VIGNATI et SKALAK (1935) confirment pleinement l'action anti-choc de l'hyposulfite. Une certaine réserve s'impose cependant : cette action est inconstante durant la période de plus grande sensibilité anaphylactique, et surtout, chez le cobaye, vers la fin de la quatrième semaine après l'apparition de la sensibilisation. La phase pendant laquelle l'hyposulfite ne peut empêcher la crise anaphylactique dure environ 5 à 7 jours, après quoi est pleinement restaurée l'action anti-choc.

OBADA et HIDÉO (1930) avaient déjà démontré chez les cobayes sensibilisés que l'action de protection de l'hyposulfite est notable, surtout si on le mélange à une certaine quantité d'antigène.

Cette dernière façon de voir est aussi, nous le verrons plus loin, celle de VIGNATI.

Bien d'autres auteurs ont démontré expérimentalement que le choc anaphylactique est inhibé par le thiosulfate : BLENA, GLUCHOW, SADOWSKI, TCHERNOFF.

HÜBCHMANN a vérifié chez des malades traités à l'arsenic, l'action eucolloïdale du thiosulfate par des mesures néphélométriques.

KABELIK a été plus loin. Injectant au cheval des doses massives d'hyposulfite de soude et le saignant, il constate que son sérum possède à un degré élevé, les mêmes propriétés anti-anaphylactiques. L'hyposulfite n'y est cependant plus décelable. Il en a d'ailleurs été éliminé plus de la moitié, le reste est modifié chimiquement.

Même, il a été possible d'extraire par l'alcool, de ce sérum, une substance protéinique ayant une notion antianaphylactique d'intensité croissante avec le temps et très forte après 22 heures. KABELIK ajoute que l'extrait de sérum normal, l'extrait de rate sont sans effet. On pourrait alors considérablement améliorer les sérums thérapeutiques en injectant à l'animal donneur une forte dose de thiosulfate.

On a pu expérimentalement constater que l'intensité de l'action de l'hyposulfite variait avec le cation. VIGNATI et ses collaborateurs tchécoslovaques ont tout récemment attiré l'attention sur l'hyposulfite double d'or et de sodium

dans l'asthme, considéré comme le type des maladies de sensibilisation (1938).

Quel est, par exemple, le mode d'action de l'hyposulfite de soude comparativement aux hyposulfites auriques ?

Dans une première série d'expériences, VIGNATI, SKALAK et RANCHENBERG n'ont trouvé aucune différence importante dans leur effet anti-choc. L'animal d'expérience étant le cobaye. La conclusion en est que l'ion actif est le soufre, et que le cathion or n'intervient pas directement dans cette action.

Il s'agit d'ailleurs, et VIGNATI y insiste d'une action toute temporaire et étroitement contemporaine de la présence de l'hyposulfite dans l'organisme, d'où le succès thérapeutique de ce sel dans la crise d'asthme.

C'est ainsi que quatre ou huit heures après l'injection, les cobayes, ayant éliminé leur hyposulfite, réagissent de nouveau à l'introduction d'allergène.

L'expérience clinique de VIGNATI et ses collaborateurs montre cependant que les bons effets de l'hyposulfite double d'or et de sodium dans l'asthme peuvent être durables. C'est que, disent ces auteurs, l'allergène naturel lui-même vient jouer son rôle. BESREDKA avait montré que si on introduit cet allergène à doses subintrantes, la désensibilisation passagère se réalise sûrement ; elle se prolonge si on introduit de nouveau cet allergène.

Si maintenant, on donne de l'hyposulfite au sujet, en même temps que l'allergène, ce dernier à doses non plus subintrantes mais massives, on évite le choc et on crée une désensibilisation de longue durée.

Les auteurs ont travaillé sur trois groupes de cobayes sensibilisés par l'injection sous-cutanée de 0 cc. 1 de sérum humain.

« Dans la première série, la désensibilisation a été réalisée par le procédé typique de BESREDKA : tous les cobayes ont reçu 1 centimètre cube de sérum par voie sous-cutanée et une heure après, 4 centimètres cubes de sérum par voie intrapéritonéale. Les animaux ainsi traités supportent encore, après dix à quatorze jours, la dose provoquant ainsi ordinairement le choc (0 cc. 3).

La deuxième série de cobayes a été désensibilisée de la même manière, mais avec cette différence que le sérum a été mélangé à de l'hyposulfite de soude à 10 %.

Dans la troisième série de cobayes, ces auteurs ont administré la dose complète de sérum : 5 centimètre cube par voie intrapéritonéale, mais mélangée à une solution à 10 % d'hyposulfite de soude.

Dix jours plus tard, les animaux des trois séries supportent sans dommage la dose habituellement déclenchante de 0 cc. 3 de sérum humain.

Il est ainsi prouvé que l'hyposulfite de soude injecté en même temps qu'une dose importante de sérum a empêché les accidents d'intolérance et que ce mélange a une action anti-sensibilisante prolongée.

L'application clinique a confirmé, pour VIGNATI et ses collaborateurs, ces intéressants résultats : des malades, non soustraits à leur allergène déclenchant, mais soumis en même temps à des injections d'hyposulfite, se sont vus pour longtemps guéris de leur asthme.

Quant au mécanisme de cette action, les conclusions des auteurs restent prudentes. Admettant avec LUMIÈRE qu'il s'agit en définitive de troubles de l'état colloïdal des humeurs. témoin de transformations profondes intra-tissulaires et intra-cellulaires avec libération de certaines substances voisines peut-être de l'histamine, ils ne peuvent encore savoir à quel stade de ce processus intervient l'action des hyposulfites.

L'action anti-anaphylactique du soufre, portée par les hyposulfites, est cependant indéniable. Peut-être l'ion Au, fixé dans les poumons (ARLOING et DUFOUR) vient-il dans ce cas particulier augmenter son action.

En conclusion. — L'action anti-anaphylactique de l'hyposulfite de sodium nous paraît donc expérimentalement démontrée. Cliniquement même, la question est depuis longtemps résolue.

Son action biologique est surtout, nous le croyons, le fait de son action dissolvante des floculats sériques, de son action « régulatrice de l'eucolloïdalité du sérum ».

Remarquons d'ailleurs que cette interprétation tient

compte des diverses théories de l'anaphylaxie ; d'abord, et cela va sans dire, de celle de LUMIÈRE et KOPACSEWSKI, mais aussi de la théorie des anaphylatoxines de NICOLE, FRIEDBERGER, BORDET. Ces auteurs, ne l'oublions pas, admettent comme phénomène premier la formation de flocculats. Certes, ils ne le considèrent que comme un phénomène purement physique et sans action biologique propre, destiné à préparer les futures actions diastatiques déclenchantes. Nous avons vu encore que KOPACSEWSKI lui-même envisageait la possibilité d'actions fermentaires, en présence de conditions de pH favorables.

Dans l'un ou l'autre cas, l'hyposulfite de sodium interviendra favorablement en empêchant la formation de ces flocculats, et tout phénomène conséquent.

Son action est peut-être, là encore, plus complexe. Il agit sur les insuffisances hépatiques, on le sait, comme cholagogue et comme source de soufre sulfhydrylé ; les sensibilisés, bien souvent en même temps des hépatiques, seront donc deux fois justiciables de ce traitement.

Enfin, il paraît agir, en tant que stimulant du système réticulo-endothélial. Quoique le rôle physiologique de ce dernier soit encore assez mal connu, cela va être pour nous l'occasion d'évoquer plus loin la possibilité de rapports biologiques intimes entre lui et l'hyposulfite de soude, d'abord dans l'anaphylaxie, et aussi dans la syphilis et sa chimiothérapie où, on le sait, le thiosulfate sodique peut jouer un rôle non négligeable (négativation des Wassermann irréductibles, plus grande tolérance de la médication anti-spécifique).

HYPOSULFITE DE SOUDE ET DERMATOSES

Les dermatoses, et surtout les dermatoses de sensibilisation, constituent une des indications majeures à l'emploi de l'hyposulfite de soude.

L'hyposulfite de soude satisfait en effet à deux conditions très importantes :

1^o Il a une action locale sur les plans soufrés épidermiques, action d'apport, de remplacement des groupements sulfhydriques, souvent lésés, et empêchés de jouer ce rôle antitoxique qu'on leur a attribué ;

2^o Il régularise « l'eucolloïdalité » du sérum et nous savons qu'il faut par là entendre son action quasi-spécifique sur les floculats sériques, observés dans les états anaphylactiques, ou sur la tendance à la floculation des états anaphylactoïdes. États que l'on rencontre si souvent quand il s'agit de dermatoses figurées telles que l'eczéma, ou même quand il s'agit seulement de prurigo, de strophulus, de prurit *sine materia*...

HYPOSULFITE DE SOUDE ET ÉPIDERME

On sait depuis longtemps que « la peau renferme du soufre ». On a tenté de lui apporter, dans les cas pathologiques, et à l'aide des véhicules les plus divers, le soufre dont on soupçonnait qu'elle manquait. Nous allons ici, après avoir résumé ce que l'on sait du soufre épidermique, montrer que l'hyposulfite de soude *est* un moyen excellent d'apport soufré. Sous quelles formes trouve-t-on le soufre épidermique ?

Les couches profondes de l'épiderme contiennent de nombreux groupements thioliques, tandis que la couche cornée

renferme presque exclusivement les groupes disulfurés. Ceux-ci sont capables, d'après HEUBNER, de se combiner au soufre, comme l'acide tétrathionique par exemple, peut donner de l'acide pantathionique.

La formation des assises cellulaires de la couche cornée de l'épiderme s'accompagne, à l'état normal, de la transformation des groupements thioliques en groupements disulfurés. Le soufre agit sur les cellules des *stratum germinatum* et *spinosum* (cystéine), en donnant des groupements disulfurés (cystine). La kératine jouit de la propriété d'incorporer du soufre. Elle présente, suivant son origine, d'assez grandes différences de composition et de teneur en soufre. BUCHTALA indique un taux de soufre de 2,8 % dans l'ongle, de 5 % dans les cheveux et pour la cystine des valeurs correspondantes de 5 gr. 15 (ongles) et de 12,98 à 14 gr. 53 (cheveux). MURNER admet que tout le soufre de la kératine est à l'état de cystine ; GRANACHER suppose un deuxième mode de liaison ; THOMAS a envisagé l'existence d'un groupe mercaptan, sulfure ou rhodanate, ou même d'un groupement R-CO-S. La quantité de soufre contenue dans la peau est plus grande chez l'enfant que chez l'adulte — chez qui cette quantité reste stationnaire aux différents âges (KLAUDER et BROWN, 1936). Les mêmes auteurs indiquent chez l'enfant un pourcentage de 0,40 à 0,50 ; vers 10 ans, il est aux environs de 0,35 ; chez l'adolescent, de 0,30 ; chez l'adulte, de 0,25 à 0,30.

Il est intéressant de rapprocher ces derniers faits de ceux, très analogues, constatés quant à la teneur en glutathion des organismes jeunes en voie de croissance.

BORY remarque d'ailleurs à ce propos que l'épiderme est en voie de renouvellement incessant.

Le transit transcutané du soufre est relativement important ; la sueur élimine du soufre oxydé sous forme de sulfates minéraux et de dérivés sulfo-conjugués, qui se composeraient uniquement de scatoxyl-sulfates (KAST). C'est surtout la desquamation épidermique qui élimine du soufre.

IÉNA et HAUPT ont isolé de la peau une substance riche en groupes sulfhydryles qu'ils ont appelée « Detoxine ». KEESER a montré que ce corps, qui renferme 1,5 à 2,1 %

de glutathion alors que la peau normale en contient 0,37 % possède des propriétés antitoxiques vis-à-vis de l'acétate de strychnine, de la nicotine, du phosphore, du bleu de méthylène. La peau joue donc un rôle antitoxique vis-à-vis des poisons endogènes. Ne peut-on, dès à présent, supposer qu'un trouble local du métabolisme soufré formerait le point d'appel de la vague de sensibilisation qui viendrait y fixer sa lésion ?

Le soufre n'agit sur la peau que s'il est transformé en un dérivé résorbable parvenant dans les couches profondes de l'épiderme où existe de la cystéine. Il faut donc que se forme soit de l'hydrogène sulfuré, soit en présence de H_2S et de S, des hydrogènes polysulfurés solubles et diffusibles, aux dépens desquels du soufre est remis en liberté dans les couches profondes de l'épiderme à réaction acide. Ce soufre peut à son tour, en réagissant sur les groupements thioliques des couches profondes de l'épiderme, donner naissance à des disulfures et à H_2S (ZUNZ).

D'après KOPYTOWSKI, le soufre exerce, surtout sur la couche papillaire, une action inflammatoire. Les vaisseaux se dilatent et il y a tendance à l'œdème. En outre, on constate une formation exagérée de la couche cornée, mais cette couche est composée, par place, d'assises incomplètement kératinisées.

Quant aux pigments mélaniques, la présence du soufre dans leur composition n'est pas universellement admise. Pour DEJUST, LOEPER et BORY, PIETTRE, etc., il y en a. Il n'y en a pas pour HENLEIN, SCHAFF et BLOCH.

Le taux du soufre cutané dans les différentes dermatoses a été relativement peu étudié.

Dans le psoriasis, il paraît admis (STRICKLER et ADAMS, KRAKOW, KLAUDER et BROWN) que les squames renferment beaucoup de soufre (une moyenne de 0,90 au lieu de 0,74, chiffre normal). Un haut pourcentage de soufre a été constaté de même par KLAUDER et BROWN, au niveau de la peau saine des psoriasiques, ainsi que par GRÜNEBERG.

Les mêmes KLAUDER et BROWN le trouvent abaissé dans le lupus vulgaire, le maladie de Besnier-Boeck, dans les der-

matites arséno-benzoliques et dans les affections desquamatives en général.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié le taux du *glutathion sanguin au cours des dermatoses*.

YASUO MATSUMOTO (1931) a constaté qu'il était augmenté dans des cas divers d'alopécie en aires, de ptyriasis rubrapilaire, chloasma et acro-asphyxie, qu'il était diminué dans l'acanthosis nigricans et le Xeroderma Pigmentosum, et qu'il restait normal dans d'autres cas de psoriasis, eczéma, vitiligo vulgaire, herpès zoster, purpura, érythème, urticaire, toxicodermies (antipyrine), kératoses, acné vulgaire, furonculose, syphilides.

Cependant, pour MOREL, GATE et DORCHE, le glutathion sanguin est nettement abaissé dans l'eczéma et le psoriasis. Par ailleurs, la répétition des dosages dans quelques cas d'eczéma, semble montrer un relèvement du glutathion sanguin vers la normale, parallèlement à l'amélioration clinique de la dermatose. Ces auteurs sont aussi d'accord avec GALLEGO, (1934) BURNS et REISS (1937).

L'abaissement du taux sanguin du glutathion est temporaire et contemporain de la poussée cutanée comme le montrent les dosages pratiqués chez les eczémateux depuis longtemps guéris.

Les auteurs concluent que ces variations paraissent devoir s'interpréter soit en faveur du rôle de la cystine et de certains composés sulfurés dans le maintien de l'équilibre cutané, soit comme un témoin de la déficience de la nutrition générale et de l'insuffisance des phénomènes d'oxydo-réduction tissulaire dans certains cas où cet équilibre est compromis.

Ajoutons, quant à nous, que l'apport de soufre libre tendra à rétablir cet équilibre.

BARRAL et ROUSSET (1931) ont constaté que dans les dermatoses desquamatives généralisées, le taux du soufre urinaire est en général diminué. Dans certains cas, son relèvement coïncide avec une amélioration clinique.

KEESER, en 1932, a fait l'intéressante découverte suivante : le glutathion réduit de la peau diminue sous l'action de la lumière bleue de 31 à 15 milligrammes, il diminue aussi un peu dans le sang.

Et MONCORPS, BOHNSTEDT et SCHMIDT, en 1933, ont montré que les changements du taux des sucres et du glutathion réduit dans le sang et la peau, sont fonction de l'intensité de l'inflammation cutanée (par rayons solaires ou huile de croton) et du temps écoulé depuis le début de l'inflammation.

Ainsi, une nouvelle preuve est fournie de la diminution du glutathion réduit dans bon nombre d'épidermes pathologiques.

SEZARY avait également étudié la thiémie dans certaines dermatoses. Dans une érythrodermie notamment, il constata que le rapport d'oxydation, d'abord très abaissé (53 %), tendait vers la normale (80 %), à mesure que l'amélioration s'affirmait ; et y arrive à la guérison.

Ceci étant dit, quelle peut être l'action d'un corps soufré tel que l'hyposulfite de soude, sur les cellules dermiques et épidermiques ? Signalons ici que ce sel n'est pas absorbé directement par la peau (ROQUES, CAUJOLLE, REY, 1938). Il doit donc être donné *per os* ou en injection.

(WENDT avec MEMMESHEIMER avaient cependant signalé de bons résultats dans différentes formes d'eczémas par des soins locaux à l'hyposulfite).

Voici les expériences entreprises par BINET et VERNE. Avant d'injecter à des lapins, par voie digestive ou veineuse, de l'hyposulfite de sodium, on prélève un fragment cutané de la paroi abdominale. Le traitement consistant dans l'injection totale de 11 à 24 grammes de ce sel, dure entre dix-huit et vingt et un jours. On prélève ensuite, symétriquement au premier fragment, un nouveau fragment cutané de la paroi abdominale. On fait, après congélation, un examen extemporané des coupes (coloration au nitro-prussiate de sodium colorant les régions sulfhydriques en rouge).

GIROUD et BULLIARD avaient déjà signalé que la réaction au nitro-prussiate était intense surtout au niveau du bulbe pileux, moindre dans les cellules muqueuses de Malpighi.

Or, le fragment de peau de l'animal hyposulfité montre l'accentuation de la coloration dans la couche muqueuse, témoignant de l'apport des groupes thiols ou sulfhydriles.

Le fait que le lavage des coupes avec une solution à 10 % d'acide trichloracétique ne fait pas disparaître la coloration, montre qu'il s'agit de corps thioliques fixés dans le protoplasma. Il semble d'autre part, que le noyau ait surtout participé à cette élaboration ; il devient en effet vacuolaire dans la limite du corps muqueux, d'une façon souvent très marquée.

Ainsi se trouve confirmée, pour les tissus de revêtement, l'action d'apport soufré de l'hyposulfite de sodium. Il s'agit là encore de groupements sulfhydryles dont l'importance ubiquitaire s'affirme de plus en plus.

Nous verrons plus loin le rôle de l'hyposulfite à propos du facteur « sensibilisation » dans l'eczéma. Mais il semble déjà possible d'attribuer une influence directe à ce vecteur de soufre sur le derme et l'hypoderme augmentant son pouvoir d'anti-sensibilisant et apportant à la peau ce soufre de renfort qui lui permet de reprendre son rôle anti-toxique.

Eczéma et sensibilisation.

Les eczémas constituent, dans le cadre des dermatoses, l'entité nosologique capitale. Plus qu'aucune autre affection, elle en impose par sa grande fréquence, ses aspects chroniques polymorphes, la difficulté de sa réduction thérapeutique ; plus qu'aucune autre, elle en impose par l'intérêt de sa pathogénie, tant controversée, et par les problèmes de pathologie générale qu'elle évoque.

C'est pour nous un devoir agréable à remplir que d'exposer, à ce sujet, les idées de notre Maître JAUSION.

Loin de s'éloigner du sujet de ce travail, elles viennent au contraire affirmer et expliquer l'intervention de l'hyposulfite de sodium dans les eczémas, maladies de sensibilisation.

Les eczémas, maladies de sensibilisation ; leur traitement par l'hyposulfite sodique.

Le rôle de la sensibilisation dans les eczémas, notion main-

tenant acceptée par la plupart des auteurs, n'a pas été toujours, tant s'en faut, reconnue par les dermatologistes.

A une époque lointaine, et purement descriptive, WILAN et BATEMAN définissaient l'affection par sa vésicule typique. Puis BAZIN incriminait en premier lieu une diathèse constitutionnelle ; pour HARDY, il s'agissait d'une prédisposition « dartreuse ou herpétique ». En 1872, à Vienne, HEBRA et KAPOSI ne considéraient l'eczéma que comme une vésication épidermique. Pour UNNA, en 1887, la lésion relevait d'une infection microbienne, et c'était le morocoque qui était directement responsable de « l'état spongiöide » caractéristique.

En 1892, BESNIER séparait les eczématisations secondaires accidentelles, de l'eczéma proprement dit, en rapport avec la constitution eczémateuse. BROCO parlait de réaction cutanée. SABOURAUD appelait eczémas les dermatoses dont l'étiologie restait encore obscure.

Cependant, un chapitre nouveau de la bio-pathologie était commencé en 1902 avec l'introduction de la notion d'anaphylaxie, par Charles RICHET père. En 1905, c'est l'apparition du concept d'allergie (VON PIRQUET). A la lumière de ces données nouvelles, WIDAL, ses élèves ABRAMI, PAGNEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT, JOLTRAIN, détachent le groupe des maladies de sensibilisation.

La notion de sensibilisation fut appliquée ensuite à la dermatologie par RAVAUT, GOUGEROT et BLAMOUTIER, TZANCK, DRACOUlidès, en France ; à l'étranger, Bruno BLOCH, JADASSOHN, RAMEL, etc.

Cependant, la thèse de la sensibilisation ne paraît pas encore acceptée par tous les dermatologues, et c'est notre Maître JAUSION, qui, en 1928, agite de nouveau la question.

La doctrine de l'allergie paraît avoir été plus facilement acceptée et le congrès de Copenhague, en 1930, consacre son droit de cité. Les auteurs, cependant, définissent encore différemment la maladie eczémateuse. Il s'agit, en particulier pour DARIER, d'un syndrome d'intolérance cutanée sur un substratum caractéristique de spongieuse. Mais pour JADASSOHN, il s'agit de seules toxicodermies ; pour SABOURAUD, de dermites vésiculeuses de causes inconnues ;

pour SÉZARX, d'un état d'hypersensibilité épidermique ; pour GOUGEROT et BROCC, d'une réaction inflammatoire sur tégument poreux. Et voici la définition qu'en donne notre Maître JAUSION, définition d'ailleurs très large : « Une dermo-épidermite exsudative, propre à certains prédisposés, et sous l'influence de certains réactifs latents ou patents. »

Analysons les termes de cette définition. La dermo-épidermite exsudative correspond à une morphologie sur laquelle nous ne pouvons insister ici : il en est des descriptions depuis longtemps classiques, tant macroscopiques qu'histologiques.

Rappelons seulement combien les formes cliniques peuvent se présenter enchevêtrées et combien facilement les pyocoques, voire les champignons, peuvent compliquer l'analyse du syndrome. Quant à la notion de prédisposition, elle comprend les concepts d'allergie et de sensibilisation.

On sait ce que pensait de l'allergie de VON PIRQUET ; que ce soit au sujet des accidents sériques ou de la surinfection tuberculeuse, il la définissait comme une réaction différente de l'organisme lors de la présentation nouvelle d'un antigène déjà biologiquement connu. Réaction différente, parfois moins forte ou même nulle, pouvant aboutir même à une désensibilisation ; parfois, au contraire, réaction à intensité multipliée, c'est le phénomène de sensibilisation, d'intolérance. « Et si, au bout d'un intervalle opportun, d'une décade en règle générale, car tel paraît être le temps de la période vago-sympathique humaine, l'organisme retrouve tel excitant qui, à la faveur d'une première atteinte, avait déjà aiguisé sa réactivité, la réaction peut devenir explosive, et le choc atteindre son maximum d'ampleur : c'est alors l'anaphylaxie de Ch. RICHET » (H. JAUSION).

Cet excitant, l'antigène, réactogène de TZANCK et DARIER, peut être d'ailleurs éminemment variable, à telle enseigne qu'il serait vain de tenter seulement d'en dresser une liste. Il peut s'agir de n'importe quelle substance matérielle, il peut s'agir d'excitants plus rares, voire immatériels : rayons X, lumière, froid, chaleur ; ajoutons-y des produits de désassimilation se comportant comme des endo-antigènes chez les hépatiques, les rénaux, les diabétiques, les cancéreux,

et des produits de dégradation des germes de surface, pyocoques et champignons.

Le fait important est donc la vulnérabilité de ces malades. Ils sont « par ailleurs, des sujets en état de vagotonie, à réflexe oculo-cardiaque le plus souvent fortement positifs, et franchement excitables par la pilocarpine » (H. JAUSION).

Du point de vue tégumentaire, il s'agit de dermatographes, d'urticariens, volontiers eczémateux. Pour Jean MAYER, leur métabolisme de l'eau éminemment instable, expliquerait leur turgescence dermo-épidermique, leur exosérose. CZERNY, à propos de ces sujets, parlait de « diathèse exsudative » ; son élève BOLTEN décrivait, en 1925, des paroxysmes exsudatifs, avec insuffisance congénitale des glandes du type accélérateur et du système sympathique.

Ces vagotoniques sont capables de crises d'éosinophilie : JAUSION et COT ont pu voir s'élever la proportion des éosinophiles jusqu'à 12,5 % ; HUDELO et RABUT le confirmèrent. On sait que dans l'asthme, expression clinique type d'hyper-vagotonie, l'éosinophilie est considérée comme caractéristique. Ainsi l'eczéma se range dans le cadre des maladies de sensibilisation, de dystonie neuro-végétative, suivant la même lignée que l'asthme, la migraine, l'urticaire ; le prurigo, l'œdème de QUINCKE, tous groupes morbides connus sous le vocable de maladies allergiques.

Quelles preuves cliniques peuvent confirmer cette opinion ? Nous venons de voir à quelle immense variété d'antigènes pouvait répondre l'eczémateux. Si, cependant, nous adressant aux tissus sensibles et d'abord à l'épiderme et les mettant en contact avec le corps supposé nocif, nous obtenons une dermite érythémato-vésiculeuse locale : l'épidermo-réaction est positive. La cuti-réaction de VON PIRQUET (1907), l'injection intra-dermique de MANTOUX (1908) sont connues. WERDENFELD, SCHULTZ (1912) puis WHITE et SCHLOSS, BLACKFAU et d'autres auteurs américains ; JADASSOHN et BRUNO BLOCH, SUTTON, GOUGEROT et BLAMOUTIER, les rendirent classiques.

L'exploration humorale donne des résultats moins constants. Cependant, le choc hémoclasique serait la plus constante des réactions d'intolérance. La transmission passive

de l'anaphylaxie à l'animal (procédé de NICOLLE et YAMANOUCHI) appliquée par FLANDIN et TZANCK au sérum de l'eczémateux, est de valeur inégale. La réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER et KOENIGSFELD (transmission passive de l'hypersensibilité en un lieu restreint de l'organisme) est infidèle (pour JAUSION et d'autres auteurs). De même pour l'épreuve de KÖNIGSTEIN et URBACH, variante de la précédente. La transmission passive de la sursensibilité *in vitro* (SCHLUTZ et DALE) reste d'application rare et délicate : il s'agit, on le sait, de la contractilité d'une corne utérine de cobaye vierge préalablement sensibilisée et mise en contact avec l'antigène.

Bien plus démonstrative est l'intradermo-réaction faite au moyen de la substance P qu'ORIEL et ses collaborateurs d'abord, puis GATÉ et ses élèves ont isolée de l'urine des sensibilisés. On a même pu, en certains cas, reproduire la lésion à une petite échelle.

Il est ainsi cliniquement et biologiquement prouvé qu'un eczémateux répond, à l'introduction dans son organisme, d'une substance spécifique (au moins au début), substance dite antigène, par une lésion eczémateuse exoséreuse, de caractère histo-pathologique relativement constant, de morphologie clinique plus variable, au gré des contacts surinfectants. Le foie joue un rôle important, il est la glande antitoxique par excellence et son atteinte compromet à coup sûr sa fonction protéo et toxopexique. A la faveur de méiopragies différentes, d'antigènes différents, l'intolérance variera dans son expression clinique. Ainsi les grosses molécules colloïdales ou cristalloïdiques, franchissant la barrière hépatique, donneront urticaire ou asthme. L'insuffisance de la biligenèse libérera la choline provocatrice de migraine.

« L'eczéma supposerait des sensibilisations plus lentes, plus ménagées, et probablement aussi une dégradation plus grande des substances hérétogènes » (JAUSION).

Nous ne ferons que signaler le rôle capital dans la pathogénie de ces affections, de l'histamine, imidazol décarboxylé récemment étudié, produit dans l'intestin, mis en liberté *in vivo* à la faveur d'une altération du filtre hépatique et fac-

teur causal direct, pour certains auteurs, des accidents anaphylactiques.

Après le foie, ce sont les globules blancs de l'hémolymph qui ont affaire aux produits de la digestion. Dans le cas en question, il s'agit d'une substance antigénique, non fixée par le foie.

Pour peu que ces globules blancs aient été lésés — et cela arrive souvent par une intoxication chimiothérapique, comme l'ont démontré sur l'animal JAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR — c'est la sidération des défenses : « Des germes saprophytes se muant en pathogènes et c'est le biotropisme ; et surtout des subtoxiques se muant en poisons, et c'est l'intolérance. »

Pour JAUSION, la pathogénie du phénomène d'intolérance ne se borne pas à cela. Les conducteurs nerveux, et en particulier le vague, jouent là un rôle électif.

Citons JAUSION :

« LOEPER, FORESTIER, DEBRAY et TONNET ont démontré l'imprégnation du vague par les produits de la digestion. Ce n'est donc point pure imagination que de concevoir le parasymphatique comme bombardé par les molécules insolites, tout comme les cellules soumises à l'irradiation le sont, au dire des physiciens, par les photons ou quanta. Et la réaction vagale apparaît d'autant plus précoce après l'effraction de l'antigène, que le foie et les tissus de l'hémo-poïèse ont été moins suffisants.

« Il semble même que là gise le secret de la stricte spécificité de l'intolérance à son début, car, comme nous l'avons vu, son effet dernier, l'œdème, est toujours identique et impersonnel.

« Nous serions tenté de croire que les motifs du « choix » initial de l'antigène par l'organisme et ceux de la distribution des lésions tiennent tout entiers dans un problème de résonance. On dit qu'un corps résonne, lorsqu'on superpose à son oscillation propre une vibration étrangère, de période très voisine. Nous connaissons des exemples de résonance électrique et savons qu'en matière de radiophonie, grande est l'importance de la synchronisation ; quoi d'anormal à ce que le conducteur nerveux parcouru par son influx, sys-

tème qui nous apparaît l'homologue grossier d'un circuit alimenté par un courant de faible intensité, puisse à son tour entrer en résonance au gré de ses accords possibles. Que l'on ne se récrie pas sur la métaphysique d'une telle comparaison, car nous connaissons dans l'économie des résonateurs anatomiques évidents, tels que l'organe de Corti, ses piliers et ses cordes et certains, d'ordre physiologique, plus stricts encore, comme la rétine dont l'enregistrement en vient, chez quelques raffinés, à être presque monochromatique. La pathologie nous désigne aussi certains eczémas solaires comme accordés avec telle ou telle raie du spectre, et le problème de la sensibilisation à la lumière *in vivo* tient également dans une question d'accord entre le photocatalyseur et le rayonnement qu'il reçoit. Ajoutons que, de plus, la résonance paraît, à un esprit simpliste, la seule explication plausible de la spécificité des tests cutanés. Elle n'est certes qu'une hypothèse et pour l'instant bien vague, mais elle prendra corps sans doute lorsque, beaucoup plus tard, la médecine rentrera dans le giron des sciences physiques.

« La perturbation vagale, par son essence même, permet d'expliquer à la fois, la sélectivité et la localisation du phénomène eczéma qui procède de la période « propre » de l'antigène et de son point d'attaque dans l'organisme, ou, à défaut de telle méiopragie préexistante qui crée un foyer d'appel. Et la conductibilité du segment nerveux (conductibilité d'électrolyte et par convection, cela s'entend, semble s'accroître dès qu'il a été une première fois parcouru par l'incitation. Cette progression de la perméabilité à l'usage, les Allemands, oralement cités par le grand physiologiste MORAT, l'appelaient naguère « Bahnung » : viatilité » (JAUSION).

LE TRAITEMENT DES ECZÉMAS

Nous passerons sur les traitements dits spécifiques : la mithridatisation à l'antigène causal. Outre sa difficulté fréquente, « il ne résout que les conflits passés et ne saurait prémunir l'eczémateux contre ses erreurs à venir qui relèveront, elles, de sa constitution éminemment faillible » (JAUSION).

Divers électrolytes avaient été proposés pour combattre le symptôme intolérance, pour créer une large désensibilisation, désensibilisation de groupe : chlorure, bromure, carbonate, sulfate, sulfoxyate, ferrocyanure de sodium, eosinate et érythrosinate de caesium (GOUGEROT), chlorure de baryum, chlorure et lactate de calcium, sulfate et silicate de magnésium. Mais c'est le thiosulfate sodique qui reste, aux yeux de JAUSION, le meilleur de tous.

Nous avons vu que son retentissement biologique était profond : il libère du soufre neutre, réducteur, antitoxique, excitant des oxydo-réductions par l'intermédiaire du glutathion. Chez les eczémateux, pour qui sans cesse se multiplie le nombre des antigènes-poisons, un tel remède, antidote universel, reste d'un intérêt capital.

FONCTION RÉTICULO-ENDOTHÉLIALE.

ROLE POSSIBLE DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE

Le système réticulo-endothélial est, on le sait, constitué par un ensemble de cellules qui ont longtemps passé pour n'avoir qu'un rôle de soutien.

Si on injecte du carmin lithiné à un animal d'expérience sacrifié peu après, on constate que ce carmin s'est fixé :

- dans les cellules de Kupfer du foie,
- celles du réticulum fibrillaire de la rate,
- les cellules rameuses du tissu conjonctif, des ganglions de la moelle osseuse, de l'hypophyse, de la médullaire surrénale, de l'épiploon, des gaines vasculaires, les cellules du réseau trophomélanique de la peau (BORREL-MASSON), et surtout les histiocytes du sang et les mononucléaires granuleux de MICHAELIS et WOLF.

Pour OBERLING, il s'agit d'un vaste syncytium composé d'éléments fixes et d'éléments mobiles.

Le rôle physiologique de ce système donne encore lieu à bien des discussions.

GASTINEL et REILLY ont observé que dans les septicémies expérimentales du lapin, ceux des animaux dont le système R. E. étaient bloqués à l'encre de Chine gardaient plus de microbes dans leur sang.

Le S. R. E. a donc, vis-à-vis des corpuscules étrangers du sang, un rôle d'arrêt, voire de neutralisation. Cette dernière action suppose un rôle physiologique plus actif dans le sens d'une sécrétion d'anti-corps.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU S. R. E.

Pouvoir granulopexique.

Les éléments du S. R. E. ont, parmi leurs principales caractéristiques, le pouvoir de fixer, à l'intérieur de leur pro-

toplasma, les colloïdes électro-négatifs. Ce pouvoir paraît d'autant plus élevé que le système est en hyperplasie ou en hyperfonctionnement.

L'agent colorant granuleux le plus habituellement choisi pour l'étude de cette fixation a été le rouge Congo (ADLER et REIMANN). On a utilisé aussi le bleu de trypan, le saccharate de fer, le collargol, l'encre de Chine, le dioxythorium (IWASHITA). On peut ainsi mesurer le pouvoir de rétention du S. R. S. et créer un « blocage » que l'on a cherché un peu théoriquement à rendre partiel ou total par l'importance ou la répétition des injections préparantes.

— *Formation de la bilirubine* dont, pour certains auteurs, le S. R. E. est le principal centre de formation (LEVINE, *Soviet Vestu. Dermatol.*, IX, nov.-déc. 1931).

— *Elaboration des anticorps* : IWASHITA (*Jap. Journ. of Dermatol.*, XVI (1937), a proposé d'explorer l'activité du S. R. E. en mesurant celle d'une de ses fonctions : la formation des anti-corps.

Entre autres conclusions, IWASHITA rapporte au S. R. E. du foie la diminution passagère des fonctions hépatiques qu'il a observée, après injection d'arsenic, dans 44 % des cas.

L'injection d'arsenic est en effet suivie d'un hypofonctionnement du S. R. E. d'autant plus marqué que la dose est plus forte.

S. R. E. ET ANAPHYLAXIE

Le S. R. E. paraît jouer un rôle dans la protection anaphylactique. Expérimentant à ce sujet, MALDOVAN et ZOLOGA ont injecté dans les veines de l'encre de Chine. Ils ont pu ainsi protéger des cobayes pendant quinze jours contre tout choc anaphylactique. Cependant, plusieurs doses mortelles de sérum arrivent à vaincre cette résistance. Les convulsions, les troubles respiratoires, à l'encontre des cas habituels sont complètement évités. L'autopsie montre surtout des lésions hépatiques.

Les auteurs pensent que le blocage du tissu réticulo-endo-

thélial a eu pour effet de mettre en liberté une substance protectrice, intégrée dans ce tissu, réticuline M. Cette substance aurait pu être mise en évidence chez le cobaye et le lapin : chez ce dernier, elle a pu être constatée dans le sérum douze jours après l'administration d'encre de Chine. Cette substance, détruite par chauffage à 70° pendant 45 minutes, résiste une heure au chauffage à 30 %.

UHRBACH et NEKAM (1936) ont étudié l'action du système réticulo-endothélial dans l'anaphylaxie. Ils utilisèrent les rayons X qui, d'après eux, excitent ce système.

SCHREUS et WILLMS avaient déjà constaté que l'irradiation aux X avait amené dans un certain nombre de cas la guérison d'eczémas ; BUCKY aussi, d'autre part. Tous ces auteurs attribuaient ces résultats à l'excitation par ces rayons du S. R. E.

Les résultats obtenus sont significatifs.

Les cobayes sensibilisés, irradiés par les rayons X réagissent peu à peu à la dose déchaînante qui, chez les animaux témoins, provoque la grosse réaction classique.

Les cobayes, dont le système réticulo-endothélial a été bloqué par le bleu de trypan, montrent une sensibilité anaphylactique extrêmement augmentée.

Pour ces auteurs, le S. R. E. libère des anticorps nombreux et augmente la résistance aux phénomènes allergiques.

KABELIK, en différents endroits, insiste sur le rôle d'excitation du système réticulo-endothélial par l'hyposulfite de soude. Il la considère comme le facteur principal de la régulation de la fonction réticulo-endothéliale. Il démontre que la « réticuline M » se multiplie dans le sang après injection intra-veineuse de $S_2O_3Na_2$. Il relie ce rôle d'excitation du S. R. E. à l'action intéressante de l'hyposulfite de soude sur le pouvoir phagocytaire des globules blancs.

LEBDUSKA et CERVINKA étudient en effet l'action du thio-sulfate sodique sur la phagocytose, suivant la technique de HAMBURGER et DELBET. Ce sel s'est révélé comme un stimulant puissant de la phagocytose *in vitro*. L'augmentation qui peut atteindre 250 % par rapport à la normale est plus marquée pour l'hyposulfite de soude que pour les sels de magnésium (ici, hydroxyde colloïdal).

L'activité phagocytaire est maximum pour les dilutions allant de N/1.000 à N/10.000 ; par contre, une concentration de N/10 la diminue et peut l'arrêter.

Ainsi, sous l'influence de l'hyposulfite de soude, parallèlement à la régulation de l'encolloïdalité du sérum, évoluent la régulation de la sédimentation des érythrocytes (KABELIK), du fonctionnement du S. R. E. et la moindre sensibilité anaphylactique.

Système réticulo-endothélial
et syphilis et chimiothérapie anti-spécifique.
Rôle possible de l'hyposulfite de soude

Dans la syphilis, au début, les recherches des divers auteurs avaient montré une activité plus grande du S. R. E.

FELD et HEISE (*Z. f. Bakt.*, CX, 1925) avaient conclu à l'hyperfonctionnement et à l'augmentation de la capacité de fonctionnement du S. R. E. VINKENNEL, en 1932, confirmait ces conclusions en indiquant que la teneur du plasma en rouge Congo était plus faible chez les syphilitiques que chez les sujets normaux.

NIKOLAIEV, NIKISCHIN et PODOLNYG (*Arch. für. Derm und Syph.*, 1932, CLXIV), constatent que le pouvoir de rétention augmente dans les syphilis récentes ; mais que, par contre, il diminue progressivement au cours de la syphilis latente ou tertiaire.

Les auteurs, tirant de ces faits une conclusion pronostique, conseillent d'exciter la S. R. E. par de petites doses d'arsenic.

BURBI, *Arch. de Derm. Syph. et Vénéor.*, 9 mars 1933), et SCAPARONE (*Giorn. Accad. Med. Torano*, XCVII, 1934) parviennent aux mêmes conclusions.

D'autre part, JUNGEBLUT (3 f. *Hyg. und Infektions.*, CVII, 1927) montre que la splénectomie et le blocage du S. R. E. rendent les souris moins résistantes vis-à-vis de l'infection par le trypanosome et le sp. recurrentis.

S. R. E. ET CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-SPÉCIFIQUE

Le rôle général d'arrêt du S. R. E. vis-à-vis des particules étrangères introduites dans l'organisme a pu inciter

un certain nombre d'auteurs à rechercher son influence sur les divers médicaments anti-syphilitiques.

L'arsenic se fixe directement sur le tissu réticulo-endothélial (FELDT, CALIFANO, JIMENEZ DE ASUA et KUHN, Von KENNEL, KRITSCHESKY et WINOGRADOVA, HANAZONO, etc.).

BRUNELLI a pu le montrer histologiquement sous forme de granulations brunâtres ; chimiquement : réaction à l'argent ammoniacal glycérimé, etc.

Les produits arsenicaux colloïdaux peu diffusibles, peu toxiques, se fixent bien sur le S. R. E. (sulfoxylsalvarsan, myosalvarsan) ; ils se fixent mieux encore, s'ils sont de structure semi-colloïdale, moyennement diffusibles et toxiques (salvarsan sodique, néo-salvarsan).

Les arsenicaux cristalloïdes, plus diffusibles et toxiques, ne sont pas fixés par le S. R. E.

L'absorption du corps arsenical par le S. R. E. a pu être démontrée parce que saturant en partie son pouvoir granulopexique, le « bloquant », il a diminué évidemment sa capacité d'absorption vis-à-vis des autres substances.

DEL BAERE a vu l'arsenic retarder la fixation ultérieure de rouge Congo : MEMMERSHEIMER et KLÖVERKORN la disparition plus lente des graisses injectées dans la circulation.

Ce blocage est en rapport avec les doses d'arsenic injectées. Aux faibles doses, le S. R. E. est excité (LEITESS et RIABOW, NICOLAIEV, Von KENNEL et surtout SCAPARONE).

Il en est de même pour le bismuth (SCAPARONE). Des doses fortes réduisent progressivement l'activité du S. R. E.

RÔLE DU S. R. E.

Le rôle du S. R. E. est cependant encore assez discuté.

ZOLOG et COMSIA ont été jusqu'à affirmer qu'un blocage sévère accentuerait l'activité du corps chimique injecté, parce que, non fixé.

D'autres auteurs, NOTHAAS et MAYEDA, SCHLOSSBERGER, PRIGGE, FINKELSTEIN, etc., affirment que le S. R. E. n'a aucune influence. La plupart des auteurs cependant admettent la nécessité du S. R. E. normal. FELDT, KRIT-

CHEVSKY, MEERSON, l'ont montré pour la syphilis, BÖHM pour la trypanosomiase, la fièvre récurrente.

POUR FELDT, JIMENEZ DE ASUA et KUHN, la fixation de l'arsenic sur le S. R. E. représenterait une étape favorable pendant laquelle il acquerrait toute son activité.

On comprend alors facilement qu'une splénectomie ou un blocage antérieurs puisse freiner l'action d'un médicament, et les rendant moins actifs, les rendent en même temps plus toxiques (PANISSET, FINKELSTEIN).

Les mêmes phénomènes s'observeraient à l'égard du bismuth, de l'iode.

De ces faits assez confus, TOURAINE tire cependant les conclusions suivantes :

Pendant ses périodes d'activité, et surtout au début, la syphilis entraîne un hyperfonctionnement du S. R. E. qui se manifeste sous forme d'altération histologique de ce tissu (surcharge histocytaire, prolifération épithélioïde, cellules géantes).

La S. R. E. entre secondairement en hyperplasie. On constate alors, cliniquement, une tuméfaction des ganglions lymphatiques, rate, foie, riches en tissu réticulo-endothélial et auquel on attribue un rôle dans l'élaboration des anticorps syphilitiques.

Les données actuelles confirment d'ailleurs le rôle général de formation des anticorps du S. R. E.

Quant à son action dans la chimiothérapie, TOURAINE soulignant l'incertitude qui règne à ce sujet, paraît cependant incliner à conclure, avec la majorité des auteurs, que non seulement l'intégrité du S. R. E. est nécessaire à la défense humorale et chimiothérapique contre la syphilis, mais encore que son hyperfonctionnement joue un rôle favorisant.

Ainsi, l'excitation du S. R. E. par l'hyposulfite de soude pourra avoir d'intéressantes conséquences.

N'y a-t-il pas là une explication partielle de son rôle général d'antitoxique, en particulier vis-à-vis des arsenicaux ? Ne peut-on encore supposer que la sécrétion supplémentaire d'anticorps dépendant de l'excitation du S. R. E. ainsi provoquée a pu réduire des Wassermann irréductibles jusque-là, dans des organismes saturés de chimiothérapie, au S. R. E.

bloqué ; ou qu'un déblocage partiel a pu permettre à une substance médicamenteuse d'agir, et cette fois efficacement ?

Rien n'est encore évidemment prouvé à ce point de vue. Mais les faits cliniques sont là et rien non plus ne permet, d'autre part, de rejeter ces explications.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, il convient de résumer les enseignements qui peuvent en découler.

Nous n'avons, il est vrai, introduit aucune notion nouvelle. Mais nous avons pu évoquer sous le signe d'un même agent thérapeutique, des phénomènes biologiques capitaux.

Cet agent, l'hyposulfite de soude, nous a paru joindre à une innocuité certaine une efficacité thérapeutique peu discutable. La somme de travaux qu'il a suscités, les grands noms qui s'en sont fait les garants, suffiraient à le démontrer. Il nous a semblé intéressant de tenter de le placer dans son cadre biologique, de suivre autant qu'il était possible sa transformation, et d'exposer à la lumière de travaux récents son activité intra-cellulaire, son activité physico-chimique dans certaines conditions, son activité purement chimique vis-à-vis de corps toxiques.

Nous avons été amenés à parler d'abord des corps sulfhydrylés, surtout du glutathion, l'apport d'hyposulfite en constituant un facteur d'augmentation.

Ainsi ont été résumées des notions forcément complexes, de bio-chimie du métabolisme cellulaire. Les oxydo-réductions en représentent un chapitre capital. Avec l'activité enzymatique, où le glutathion joue aussi son rôle, ils paraissent représenter le substratum même de la vie cellulaire.

D'eux dépendent en dernière analyse le comportement biologique d'un organisme, sa pathologie fondamentale qui pourra s'exprimer sous des aspects cliniques si divers.

Aussi, dans bien des cas, l'atome de S non oxydé apporté par l'hyposulfite de soude, devenu partie active d'un groupe SH- viendra jouer un rôle d'apport, de suppléance, de renfort dans les circonstances parfois critiques.

Dans cet autre phénomène capital qu'est l'anaphylaxie, nous avons aussi été entraînés assez loin.

La notion de floculation *in vivo*, quoique appuyée par des arguments solides, est encore assez discutée.

Il nous a fallu préciser la notion physico-chimique de la floculation anaphylactique. L'action anti-floculante du thiosulfate est venue expliquer et corroborer ce que l'on savait déjà cliniquement du rôle favorable de ce sel vis-à-vis des accidents anaphylactiques.

Démontrer l'importance pratique de ces derniers aurait enfoncé une porte ouverte. Nous avons tenu cependant à résumer la conception de notre maître JAUSION sur les eczémas, maladie de sensibilisation, descendant bâtard de l'anaphylaxie, où l'hyposulfite de sodium joue un rôle très appréciable d'adjuvant.

L'action anti-toxique de l'hyposulfite de sodium n'était plus à démontrer, mais à résumer. Son interprétation laissait cependant encore place à la discussion. Nous considérons cette action comme complexe : rôle d'antagonisme chimique direct dans certains cas, rôle d'élimination des toxiques, rôle de remplacement et d'addition du glutathion organique, lui-même anti-toxique, et puis moins importants : rôle réducteur de l'ion S neutre, alcalinisant de l'ion Na.

L'hyposulfite de sodium est donc, outre sa valeur pratique extrêmement appréciable, un corps qui reste d'un intérêt théorique puissant.

VU : *Le Président de Thèse*
GOUGEROT

VU : *Le Doyen*
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Pour le Recteur
L'Inspecteur de l'Académie
GRUY

BIBLIOGRAPHIE

- AYRES et ANDERSON. — Sodium Thiosulfate and the elimination of Arsenic. *A. J. M. A.*, 19 mars 1938, 886.
- ARA FERUCCIO. — *Boll. soc. ital. biol. exp.*, 1931 (int.).
- ARMAND DELILLE et URBAIN. — Glutathionémie et avitaminose C. *C. R. Soc. biol.*, 12 février 1938, t. CXXVII, p. 522.
- ACHARD et BINET. — Les effets de l'hyposulfite de soude sur l'intoxication par le cyanure de potassium, *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLCVIII, p. 22, 1934.
- ALCAIDE de la OLIVA. — Bioquímica del azufre, su importancia clínica y valoración. *Arch. Sevillanos de med. y cirugía*, 11/1934.
- APPRICH, URBAN (F.-F.). — Reduktions vermögen und schwefelkörper in Exsudaten. *Biochem Ztschr.*, 292, 360, 367, 1937.
- AMELIO. — Glutathione tubercolosi. *Gior. di tisiol.*, n° 3, p. 68, 31 mars 1931.
- ARNOVLJEVITCH. — Augmentation du glutathion dans le foie et dans le sang après administration d'hyposulfite de soude par voie entérale. *Compt. rendu Soc. de Biologie*, 681-682 : 106 ; 6 mars 1931.
- BARABAN. — *Medicyna*, 21 juillet 1937 (ana.).
- BARRAL et ROUSSET. — Dosage du S. urinaire dans quelques dermatoses exfoliantes. *C. R. soc. Biol.*, 1931 (ana.).
- BERGER. — *Zeit. Exp. Med.* (1922) (ana.).
- BETHOUX et CARRAZ. — La glutathionémie au cours de la tuberculose pulmonaire chronique. *Bul. acad. med.*, 1933 (gl.), p. 51.
- BEINHAEUER. — Sodium thiosulfate and his therapeutics fields. *A. J. of Syphilis*, 1928, p. 55.
- BEINHAEUER et PITTSBURG. — Thiosulfate et syphilithérapie. *A. J. of Syph.*, janvier 1928.
- BIETER et RAYMOND. — Etude de l'action des diurétiques sur les reins sans glomerules. *Journ. Pharmac. and exp. Therap.*, 49, 2, 1933, p. 250.
- BOUVET. — Etude critique de l'action de l'hyposulfite de sodium dans l'intoxication par l'oxyde de carbone. *Thèse de Pharmacie*, Lyon, 1933.
- BOISSEL. — *Avenir médical*, nov. 1930, p. 276 (ana.).
- BINET, WELLER, GOUDARD. — Le taux du glutathion dans le foie altéré. *C. R. soc. biol.*, 17 avril 1937 (gl.).
- BINET, WELLER, GOUDARD. — *Bull. soc. chimie biol.*, 1936, p. 358 (1.).
- BINET et MAGROU. — Hyposulfite de soude et croissance. *C. R. Acad. des sciences*, 1931.

- BINET et WELLER. — Glutathion oxydé et addisoniens. *C. R. Soc. de biol.*, 28 mai 1938.
- BINET, WELLER et GOUDARD. — Foie et glutathion. *Presse médicale*, 18 sept. 1937.
- BINET, WELLER et JAULMES. — Pouvoir antitoxique du glutathion. *C. R. acad. des sciences*, 1937, 204, p. 1513.
- BINET. — Rôle du soufre dans la vie des tissus. IV^e Conf. internat. de thérapeutique, 12 oct. 1938.
- BINET et PEREL. — *C. R. soc. biol.*, 5 nov. 1938.
- BINET. — La fonction soufrée du foie, Congrès internat. de l'insf. hépatique. Vichy 16-9-37. — *Europe médicale*, septembre 1937.
- BINET, WELLER et JAULMES. — XVI^e Congrès internat. de Physiol., Zurich, 17 août 1938.
- BLANCHETIÈRE, BINET, MELON. — *Journ. de Phys. et de path. générale*, 1929, p. 1-12, et p. 19-30.
- BOLLIGER. — *Med. journ. Australia*, 1929.
- BRUCKMANN. — *Journ. of clin. invest.*, 1930 (ana).
- BURG, DALY, PEAT et SCHILD. — La libération d'une substance semblable à l'histamine des poumons du cobaye pendant le choc anaphylactique (*Quarterly journ. of exp. Physiol.*, 1935 (ana), t. VIII, 1930, p. 577).
- BAUMANN et OVIATT. — *Journ. biol. chem.*, 1915, XXII, p. 43 (ana).
- BORY. — Trente ans d'études sur la chimiothérapie soufrée. *Médecine internationale*, 1937, n° 10, octobre.
- BORY. — Le soufre et les médications soufrées dans la syphilis. *Progrès médical*, n° 18, 30 avril 1938.
- BORY. — La chimiothérapie du soufre. *Progrès médical*, 26 mars 1938.
- BORY. — Le soufre et la peau. *Bull. soc. de thérap.*, 12 oct. 1938.
- BLANCHETIÈRE. — Constituants cellulaires. In *Traité de physiologie*, de Roger et Binet.
- BESREDKA. — L'anaphylaxie. In *Traité de Physiologie*, de Roger et Binet.
- BUMUN, APPEL (H.). — Über die Wirkling von Glutathion auf die Pasteurische Reaktion (*Ztschr. f. Psychiol. chem.*, 210-76-86, 1832).
- BELO PEREIRA (F.). — Synthèse biochimique de composés organiques sulfurés. *Soc. de biol. de Lisbonne*, séance du 17 juillet 1936, in *Comptes rendus Soc. Biol.*, t. CXXIII, 1936, n° 30.
- BLAZSO (Alexandre). — Le rôle du soufre dans la nutrition. *Nutrition*, t. VII, n° 3, 1937.
- BORY (L.). — Le soufre et la nutrition. *Presse médicale*, 42 : 348-352, march. 3-1934.
- BACH (Emerich), BACH (Ernest). — Untersuchungen über Katalasewirkung and Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen. *Biochem. Ztschr.*, 236 : 174-181 ; 1931.
- BAKER (L.-E.). — Chemical nature of substances required for cellomultiplication. Action de glutathione hemoglobin, and ash of liver on growth of fibroblasts. *J. Exper. Med.*, 49 : 163-182, feb. 1929.
- BINET, ARNAUDET. — Variations quantitatives du glutathion réduit dans

- le foie, suivant diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. biol.*, 1931, CVIII, p. 1117.
- BINET, BLANCHETIÈRE, ARNAUDET. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. *Compte rendu Soc. de Biologie*, 104 : 56-67, 9 mai 1938.
- BINET, CAUCHOIX et LIVIERATOS. — Hormones sexuelles et glutathion tissulaire, *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 352.
- BINET, ROBILLARD. — Désintoxication par les composés sulfhydrylés, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIX, p. 533, 1938.
- BINET, PEREL. — Preuve du pouvoir anti-toxique du glutathion, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIX, p. 447, 1938.
- BINET et GIROUD. — Glandes surrénales et glutathion. *C. R. Soc. Biologie*, 11 février 1928, p. 434.
- BLANCHETIÈRE et BINET. — Teneur en glutathion réduit de quelques glandes du chien. *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1926, p. 621.
- BLANCHETIÈRE, BINET, ARNAUDET. — Le glutathion du tissu surrénal au cours de la gravidité. *Compte rendu Soc. de Biologie*, 104 : 163-164, 16 mai 1930.
- BLANCHETIÈRE, BINET, ARNAUDET. — Capsules surrénales et glutathion. *J. de Physiol. et de path. gén.*, 28, 816-821, déc. 1930.
- BLANCHETIÈRE, BINET, MELON. — Le glutathion réduit dans le sang veineux et dans le sang artériel. Modifications au cours de l'asphyxie. *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCVII, p. 380.
- BILLIARD (A.), GIROUD, — Peau et glutathion. *Ann. de dermat. et syph.*, 10 : 73-88, janvier 1929.
- BINET et MICHEL (Jean). — Essais expérimentaux sur l'hyposulfite de soude. Un sérum physiologique hyposulfité. *Nutrition*, n° 1, 1934.
- BIGWOOD (E.-J.) et THOMAS (J.). — De l'action du glutathion sur le cytochrome c. *in vitro*. *Comptes rendus de la Société belge de biologie*. Séance du 29 juin 1935.
- BINET, WELLER (G.). — Action de la température sur le taux du glutathion chez les animaux à sang froid. *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 19 octobre 1935.
- BORCHARD, PRINGSHEIM. — Über die aktivie rung von Pankreasamylase durch glutathion. *Biochem Ztschr.*, 259-134-137, 1933.
- CHAMBON et BOUVET. — Sur l'action de l'hyposulfite de soude dans l'intoxication oxycarbonée. *C. R. Soc. Biol.*, 19 juin 1933, 114, p. 45 (int.).
- CHEVALLIER (P.) et FLANDRIN. — L'essor de la thérapeutique soufrée. *Revue de Pathologie comparée*, 5, 20 février 1930.
- COLARIZI. — Thiorachie et thiémie. *Progrès médical*, 9 mai 1936.
- COLDIVATER. — L'effet des composés sulfhydrylés sur la croissance de régénération. *Journ. exp. Zool.*, 1933 (gl.).
- CRONHEIM. — Influence du tissu réticulo-endothélial sur la teneur du sang en crythrocytes, en glutathion, et son acidité. *Klinische Wochenschrift*, 1933 (gl.), 5 août, p. 1217.
- CAMPANACCI (D.), NEGRI (C.). — Diabete e glutathione. *Giorn. di clin. med.*, 12 : 9-33, 20 janvier 1931.

- CASTELLINO (P. G.). — Contributo allo sutido del glutatione nelle dermatosi e nella pelle degli animali. *Dermosifilografo* 5 : 501-511, août 1930.
- CHATAIN (A.). — Contribution à l'étude du métabolisme des cancéreux (métabolisme des corps azotés et des hydrates de carbone, glutathion. du sang). *J. de médecine de Lyon*, 11 : 507-512, 5 septembre 1930.
- COLLINELLI (G.). — Comportamento del glutatione nel sangue e su modificazioni in seguito a introduzione di materiali solforati. *Rinas. med.*, 7 : 469-471, 1^{er} oct. 1930.
- CENTENO (A. M.). — Determinacion de la permeabilidad renal por la prueta del hiposulfito de sodio. *Rev. soc. de med. int. y Soc. de Tisiol.*, 6 : 15-28, may 1930.
- DESGREZ et SANNIE. — Intoxications par les nitriles des amino-acides. Protection par l'hyposulfito de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 119 (int.).
- DE WAELE. — Sur les modifications de la composition du sang au cours du choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.*, 1921 (25 juin), p. 234.
- DRILHON et GALUP. — *Annales Soc. d'hydro.*, 1935 (ana), t. XLXVII, n° 79.
- DRAGSTEDT et GEBAUER-FUELNEGG. — Observations sur une anaphylatoxine dans le choc anaphylactique. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, p. 29.
- DUFOUT et PERROT. — Dosage du glutathion sanguin chez les tuberculeux pulmonaires. *C. R. Soc. de Biol.*, 15 mai 1933 (gl.), p. 790, t. CXIII.
- DUMAREST, LEBEUF, MILLARD. — 60 cas de tuberculose pulmonaire traités. par des suspensions huileuses de sels d'or. *Presse médicale*, n° 62, 1932 (int.), p. 1207.
- DENIS — *Journ. biol. chem.*, 1921, 6 (XLXIX), p. 311.
- DELETANG. — Le glutathion : son importance physiologique. *La Pharmacie Franç.*, août 1935 et Bibliographie générale sur le glutathion jusqu'à octobre 1935.
Le glutathion, son importance physiologique (suite). *La Pharmacie Franç.*, 13-11, n° 9, septembre 1935.
Le glutathion, son importance physiologique (suite et fin). *La Pharmacie Française*, octobre 1935.
- DAMAS (L.). — *Revue de Chimie biologique*. Le glutathion. *Bull. des Sciences pharmacologiques*, n° 8-9, août-septembre 1930, 32^e année, p. 501 à 507.
- DANY (H.). — L'hyposulfito de soude en thérapeutique. *Le Répertoire Méd. pratique*, n° 79, nov. 1932.
- DANY (H.). — L'hyposulfito de soude en thérapeutique. *Gaz. méd. de France*, n° 17, 15 sept. 1932.
- DHAUSSY (Pierre). — Les avantages des solutions d'hyposulfito de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsénicaux pour les inj. intra-veineuses (*Thèse de Paris*, 1933).
- ELAUT (L.). — Excrétion of sodium thiosulphate bu perfused kidney. *J. Urol.*, 26 : 241-246, Aug. 1931.
- FABRE et SIMONNET. — *Soc. chim. biol.*, 1939, 12-777 (gl.).
- FLURIN. — Pouvoir catalytique du soufre. *Progrès médical*, 13 nov. 1926.
- FOLIN. — *A. J. of Physiol.*, 1905, t. XIII, 62.

- FARMER. — Action des anesthésiques sur le choc anaphylactique. *Journ. of. immun.*, t. XXXII, mai 1927, p. 195.
- FABIAN. — Guérison d'une brûlure grave par le thiosulfate. *Journ. médical de Bratislava*, n° 7, 1928, p. 175.
- FLOSSNER. — Étude sur le glutathion. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 24 juillet 1936, p. 1215.
- FLURIN, MATHIEU de FOSSEY. — Le soufre hépatique et la sulfo-conjugaison. *Nutrition*, t. VII, n° 3, 1937.
- FOURNEAU (Ern.), TRÉFOUEL (Jacques et Mme), NITTI (Federico) et BONNET (Daniel). — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique anti-microbienne des dérivés organiques du soufre : phényl-sulfamides, diphényl-sulfures, diphényl-sulfones. *Acad. de Médecine*, t. XCVIII, n° 92. Séance du 5 octobre 1937.
- FABRE et SIMONNET. — Contribution à l'étude physiologique du glutathion par la méthode des perfusions. *C. R. Acad. sc.*, 1927, n° 25, p. 1528.
- FIRKET (J.), COMHAIRE. — Recherches expérimentales sur la teneur en glutathion des pois au début de la germination. *Bull. acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 9, 93-122, 1929.
- FOLNIELES ULIBARRI (F.). — El glutathion en la sangre normal y en el cancer. *Ann. de vias digest. sangre y nutricion*, 2 : 201, oct., 242, nov. 1930.
- FORTUNATO (A.). — Glutathion e tubercolosi. *Gior. di fisiol.*, p. 68, 31 mars 1931, p. 91, 30 avril 1931.
- GOLDBLATT et DENNIE. — *Amer. journ. of syphilis*, juillet 1928, *J. ark. med. soc.*, 1927 (int.).
- GOSSET et BINET. — L'accroissement de la teneur du foie en glutathion par la médication soufrée. *C. R. Acad. des sciences*, 1937, t. CCIV, p. 206 (gl.).
- GIROUD (A. et P.). — Pouvoir antianaphylactique de l'acide ascorbique chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, 1936, p. 1195.
- GIRSAVICIUS (Osja). — *Biochem. Zeitung*, 1933 (gl.).
- GORDONOFF. — Combinaison du soufre en thérapeutique. *Bull. Soc. de therap.*, 12 oct. 1938.
- GOUGEROT. — Anaphylaxie mercurielle-érythrodermie. *Gaz. des Hôp.*, 1911. Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arsénothérapie. *Journ. des Praticiens*, 7 et 14 nov. 1935.
- Polyintolérance aux antisypilitiques. *Paris médical*, 6 mars 1925.
- Rapport à la Soc. d'hydol. et clin. méd. de Paris, 18 mars 1929.
- Les médications adjuvantes de la syphilis. *Journ. des prat.*, 13 avril 1929.
- GOUDARD (Henri). — Glutathion et déficience hépatique. *Thèse de Paris*, 1937.
- GATSANIOUK, PINDICZ. — Sur la biochimie des groupes suylfhydriles. *Journ. méd.*, t. VII, fasc. 3, 1937, p. 878.
- GATE, GUILLERET, TIRAN. — A propos de quelques incidents constatés au cours des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude. *Bull. Soc. f. ranc. dermat. et syph. (réunion dermat.)*, Lyon 39 : 471-474, avril 1932.
- GIORDANENGO (G.). — Contribution à l'étude du fonctionnement rénal :

- l'épreuve de Nyiri et l'épreuve de la phénolfulfonephthaléine. *J. d'Urol.*, 32 : 423-437, nov. 1931.
- HANDOWSKY, CASIER, SCHEPENS. — Poisons nitrés et glutathion. *Arch. int. de pharmacodynamie*, 1935.
- HASKELL, HENDERSON, HAMILTON. — *A. J. M. A.*, 1925, p. 808 (int.).
- HECKO. — Classement du thiosulfate dans les séries de Hofmeister. *Bratislavske Lekárske listy*, 1929.
- HUG. — Action de l'hyposulfite de sodium dans les intoxications cyanées conjointement avec le nitrite de soude. *Rev. Soc. Biol. org.*, 1933, t. IX, p. 91, 567, 572.
- HUGUES. — *Med. j. austr.*, 1927.
- HOLBOLL. — A propos de l'épreuve de Nyiri. *Zeitschr. Klin. med.*, 1929.
- HARRIS. — *Proc. Roy. Soc.*, 1923, XCIV, 441.
- HAAG, KUHNE, HUCKE, KARCHENHAUSEN. — *Zeit. für Immunitätsforsch.*, 30 mai 1936, p. 129.
- HAMMETT. — Le principal stimulus chimique dans la croissance par multiplication cellulaire. *Protoplasma*, 1929, vol. VII, p. 297.
- HUMBERT et FINCK. — L'épreuve de l'hyposulfite de Na. *Presse médicale*, 4 avril 1928.
- HEYMANS et NASOIN. — Action antidotique de l'hyposulfite dans l'intoxication par les dinitriles. *Arch. intern. de Pharmacodynamie*, 1897, t. III, p. 77.
- HAMMET. — L'équilibre chimique régulateur de la croissance par multiplication cellulaire. *Protoplasma*, 1930, vol. II, p. 381.
- HIDETAKE YAOI. — Glutathione and reducing power of muscle in vitamin B. Deficiency. *The Japan Medical World*, avril 1928, p. 85.
- HOPKINS (F. G.). — Sur un sulfure du sang, le glutathion. *Biol. chem.*, 1925, t. XIX, p. 194.
- HOPKINS. — Sur l'extraction du glutathion. *Journ. of Biol. Chem.*, 1927, n° 1, p. 185.
- HOUSSAY et MAZZOCCO. — Le glutathion et les propriétés réductrices des tissus des rats décapsulés. *C. R. Soc. biol.*, 1927, p. 417.
- HUNTER et EAGLES. — Composés sulfurés non protéiques du sang. II Glutathion. *Journ. of Biol. chem.*, 1927, 1, p. 133.
- Glutathion, étude critique. *Journ. of Biol. chem.*, 1927, n° 1, p. 147.
- HEGER (J.). — Effect of sodium thiosulphate and its compounds with metallic salts on growth of bacteria. *Spizy lek. Masaryk univ.*, (a. 70), 8 : 125, 1930.
- JAUSION et PAGES. — Les accidents causés par la lumière. *Journ. médical français*, avril 1936.
- JAUSION. — Les réactions cutanées et leur traitement général. *Bulletin médical*, 28 oct. 1933.
- JAUSION, COT et SOHIER. — Le traitement des eczémas, maladies de sensibilisation. *Bulletin et Mémoire de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 nov. 1929.
- JAUSION, LENÈGRE, VENDEL. — Le rôle de la sensibilisation dans les eczémas et sa preuve thérapeutique. *Bull. Soc. fr. de derm. et syphil.*, 9 fév. 1928.

- JOYET-LAVERGNE (P.). — Glutathion et chondriome. *Protoplasma* 6 : 84-112, feb. 1929.
- JURA (V.). — Il glutazione nei tumori umani. *Policlinico (sez chir.)*, 37, 371-381, août 1930.
- KEESER. — *Arch. of Exp. path. une Parmak.*, 1932.
- KOPACSEWSKI. — Traité de biocolloïdologie, ph. de sensibilisation et de choc. Anaphylaxie et dispersion micellaire plasmique. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, sept. 1937, t. XXXV.
C. R. soc. biol., t. XLXVI, p. 782, et t. XLXVII, p. 392 et 417.
Journ. de Physiol., t. XXXIII, 1935, p. 7.
- KURODA. — *Japan journ. derm. and urol.*, 1932.
- KUKI et SAMANOSUKE. — Les proportions respectives d'élimination de certains corps par glomérules ou tubes. *Mittele med. gesell. Tokio*, 1930, t. XLIV, p. 371.
- KUHN et RIESE. — Sodium thiosulfate and the traitment of metallic intoxication. *A. J. M. A.*, 85, p. 1804, 5 déc. 1925.
- KYNICHI SAKURAI. — *Arch. exp. path. and pharma.*, 1925.
- KATZUMA. — *Trans. japanese path. soc.*, 1928.
- KLEIN. — Hypos. de soude dans le traitement de l'allergie. *Arch. de Pédiatrie*, vol. LV, n° 4, avril 1938, p. 197.
- KABELIK. — Emploi thérapeutique inconnu de l'hyposulfite de soude. *Presse médicale*, 23 août 1933.
Action antianaphylactique du sérum anthiosulfate. *C. R. Biol.*, n° 110 1932, p. 397.
Sur le traitement des intoxications de néosalvarsan par le thiosulfate. *Revue des médecins tchèques*, 1930, p. 438.
- KLAUDER et BROWN. — Certain phases of sulphur metabolism of the skin. *Arch. Of Dermat. and syphiligr.*, t. XXXIV, n° 4, oct. 1936.
- KRITSCHIEWSKI et DEMIDOWA. — Das Natriumthiosulfat phanomen ; die Verwandlung der salvarsanfesten Spirochäten zu salvarsanempfindlichen. *Ztschr. f. immunitätsforsch. n. exper. therap.*, 73 ; 303-311, 1932.
- LINQUERRI. — Le thiosulfate sodique comme antidote. *Arch. de Pharm. et de Thérap.*, 1933, t. XLVI, p. 268.
- LUMIÈRE. — *Bull. Soc. chimie biol.*, 1934, p. 1266.
Arch. phys. biol., 1936, p. 121.
- LUMIÈRE et MAYER. — Caractéristiques colloïdales de la réaction de flocculation anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXV, 1934, p. 1698.
- LUMIERRE, MALESPINE (et M^{me}). — Protection contre les chocs anaphylactiques au moyen de l'hyposulfite de magnésium. *Acad. des Sciences*, 23 oct. 1928.
- LEMATTE. — Le soufre dans l'organisme. *Revue de Pathologie comparée*, 5-20 février 1930, p. 271.
- LACLAU et MARENZI. — Pouvoir réducteur des tissus et régime pauvre en cystine. *C. R. Soc. biol.*, 5 déc. 1929, t. CIII, p. 1287.
- LAFON et VEILLET. — *C. R. Soc. biol.*, 22 oct. 1938.
- LIVIERATOS. — *C. R. Soc. biol.*, 22 oct. 1938.
- LIPMAN et WAKSMAN. — *Science*, 1923, LV, 60.

- LOONEY, BERGLIND, et GRAVES. — *Journ. biol. chem.*, 1923, LVII, p. 515.
- LOEPER et BORY. — Le soufre en biologie et en thérapeutique (vigot).
Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Presse médicale*, 31 octobre 1936.
- LEBDUSKA, CERVINKA, CHYTEL. — Pharmacologie de Zn, Mn, Fe dans les complexes avec le thiosulfate. *C. R. Soc. biol.*, n° 102, 1929, p. 206.
- LEBDUSKA, CERVINKA. — Action de $S_2O_3N_2$ sur la phagocytose. *C. R. Soc. biol.*, n° 103, 1929, p. 262 et 366.
- LOEPER et BORY. — Métabolisme et rôle physiologique du soufre. *Revue de Path. comparée*, 10 déc. 1929.
- LOEPER et LESOBRE. — Modification du soufre et du glutathion chez les malades traités par le thiophène. *Bul. de la Soc. de thérap.*, 8 juin 1938.
- LEMATTE. — Le soufre en biologie. *Revue de Médecine*, n° 8, 1930, 680.
- LEPINAY (L.). — A propos des communications sur le soufre. *Revue de Path. comp. et d'hygiène génér.*, 5-20 déc. 1930.
- LEURET (E.). — Le soufre en biologie et en thérapeutique. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 33, 20 : 12-33.
- LACZKA (S.). — Changes of glutathione contents in blood in diseases of genital organs in women. *Budapesti orvosi ujsag.* 28 : 1203-1207, 13 nov. 1930.
- LEVADITI (E.), (HOWARD) (A.). — Activation des propriétés curatives du bismuth dans la syphilis sous l'influence de tissus riches en glutathion. *Compte rendu Soc. de biol.*, 100 : 469-471, feb. 22, 1929.
- LITARCZEK (G.), AUBERT, COSMULESCO. — Glutathion intraglobulaire et variations de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Variations de la courbe de dissociation). *Compte rendu Soc. de biol.*, 107 : 1190-1192, 16 juillet 1931.
- LITARCZEK, AUBERT, COSMULESCO et COMANESCO. — L'influence de glutathion sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. *C. R. Soc. de biol.*, 1932, t. CLX, n° 9, p. 779.
- LANG-PODZEWA. — Oxydation of sulphur and thiosulphate by thiobacillus. *Arch. biol. nauk.*, 30 : 189-201, 1930.
- LARDAT (M.). — Quelques usages de l'hyposulfite de soude. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. de l'Elysée*, juin 1933, n° 44.
- MASSONNET. — Hyposulfite et cyanure. *Thèse méd. de Paris*, 1935 (Jouve).
- MATTICE et WEISSMANN. — Urinary excretion of arsenic — influence of thiosulfate. *A. J. M. A.*, 1937, p. 420, t. CLXXXIII.
- MELVILLE et BRUGER. — *Journ. of Pharmac. and esp. therap.*, 1929.
- MOREL, GATE, DORCHE. — Variation du taux du glutathion sanguin dans l'eczéma et le psoriasis. *C. R. Soc. biol.*, 1931, t. CVIII, p. 899.
- MONCORPS, BOHNSTEDT et SCHMID. — *Arch. dermat. syph.*, 1933.
- MULLER. — Le rôle de l'hyposulfite de Na sur la solubilité *in vivo* des sels de Cu. *Schweizer mediz. wochen*, 21 août 1937.
- MUNCH, JAMES. — Les Antidotes du Thallium. *J. A. Pharm. Assoc.*, 1934, t. XXIII, p. 91.

- MAIGNON et LE DENNEC. — Recherche sur le moment d'apparition des ferments anaphylactiques pendant la présensibilisation. *C. R. Soc. biol.*, 26 mars 1938, t. CXXVII, p. 1080.
- MAYER BISH. — *Biochem. Zeitung*, 1924, p. 23.
- MAIKEN et TOUMACHEVE. — Thérapie désensibilisatrice par l'hyposulfite de Na dans les polynévrites intra-veineuses. *Revue de Médecine*, n° 7, juillet 1935.
- MARTINET. — Hyposulfite de soude et ictères infectieux. *Thèse méd. Paris*, 1934 (Legrand).
- MICHEL. — Valeur pharmacologique de l'hyposulfite de soude. *Thèse méd. Paris*, 1933 (Vigot).
- MOLINERY. — Le Soufre. *Revue de Pathologie comparée*, 5-20 avril 1930.
- MATSUMATO. — Glutathione in blood in cases of dermatology. *Japan Journ. of Dermat.*, XXXI, n° 8, 1931, p. 100.
- MOREL-GATE, DORCHE. — Variation du glutathion sanguin dans certaines dermatoses. *Bull. de la Soc. franç. de dermat.*, n° 1, janvier 1932.
- MARKS (G. W.). — Action du glutathion et d'autres substances sur l'inactivation de la catalase. *J. Biol.*, ch. cxv, 1-229-314, août 1936. *J. de Phys. et de Path. générale*, t. XXXV, n° 2, juin 1937.
- MEDES (G.). — Metabolism of sulphur : oxidation in body of sulphur containing aminoacids and some of their partially oxidiz and derivatives. *Biochem. J.*, 31 : 1330-1346, aug. 1937.
- MARIANI (C.). — Ricerche sul comportamento del glutathione nel sonno sperimentale. *Boll. de Soc. ital. di biol. sper.*, 4, 865-867, july 1929.
- MELON (Louis). — Influence d'une alimentation riche en cystine sur le glutathion des tissus. *Soc. belge de biol.*, séance du 29 juin 1929.
- MENEGHETTI (E.). — Il tiosolfato di sodio come antidoto. Nuove ricerche sulle trasformazioni del tiosolfato di sodio nell'organismo. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie*, 39 : 74-90, 1930.
- NICCOLINI. — Note sur l'action du soufre sur le métabolisme hydrocarboné. *Arch. int. pharm. et therap.*, 1933, t. XLV, p. 54.
- NUZZI. — *Arch. Sc. biol. ital.*, 1934.
- NYIRI (Wilhelm). — L'épreuve du thiosulfate, moyen d'exploration rénale 1923, Dienticka, éditeur, Vienne, Leipzig.
- NAGAI (S.). — Glutathion bei der B. avitaminose. *J. Biochem.*, 16 : 371-375, nov. 1932.
- NEGRI (C.). — Tasso di glutathione ridotto nel sangue e negli organi della cavia dopo somministrazione il mercurio e di bismuto. *Giorn. di clin. med.*, 12 : 205-218, 28 févr. 1931.
- NATALE (L. di). — La prova di Nyiri. *Minerva med.* 2 : 268-271, aug. 25, 1930.
- ODIETTE et TRUHAUT. — *Bull. d'histol. appl.*, avril 1937.
- OBATA et HIDEO. — Sur la thérapeutique de l'anaphylaxie. *Journ. Kuanamoto med. soc.*, 1930, p. 849.
- PARUTA. (M.). — Ricerche istochimiche sul glutathione. *Arch. de biol.*, Paris, 43-305-319, 1932.

- PERROY (A.). — Le glutathion (*Union pharmaceutique de la région parisienne*, nov. 1935).
- PLATT (R.). — Blood glutathione in disease. *Brit. J. Exper. Path.*, 12 : 139-143, juin 1931.
- RAUGIER, RABUSSIER. — Cure sulfureuse et Hg. *Bull. Acad. de méd.*, 1935. t. CXIV, p. 158.
- REVOL, TROUILLAS, PACCARD. — Microdosage du soufre. *C. R. Soc. biol.*, juin 1937.
- REISTOTTER. — *Oester. chem. zeitung*, 1922.
- REYMANN. — *Zeitschr. immunität*, 1929, t. XLI, p. 200.
- ROSENTHAL, SANDFORD. — Étude expérimentale de l'intoxication plombique aiguë. *U. S. publ. health. report*, 1933, t. XLVIII, p. 1543.
- ROY. — Foie et hyposulfite. *Nutrition*, t. VII, n° 3, 1937.
- ROQUES, CAUJOLLE et REY. — Sur l'absorption de l'hyposulfite. *Acad. de Méd.*, 17 mai 1938, n° 19.
- RAINGEARD. — Traitement par l'hypos. de soude des troubles oculaires dus aux trypanoïdes. *Revue de méd. et d'hygiène tropicale*, mai-juin 1934.
- ROGER. — Les constituants minéraux, le soufre dans l'organisme. *Biologie médicale*, juillet 1937.
- RÉGNIER (M^{lle} M. T.). — *Thèse dipl. sup. de pharmacie* (1934) (424 références à propos du glutathion).
- RIVOIRE et BERMOUD. — Le test de glutathion dans l'hyperthyroïdie. *Revue pratique de biol. appl.*, sept. 1938.
- RÉGNIER (M^{lle} M. T.). — Extraction de glutathion de la levure de bière. *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, t. CXII, n° 6, séance du 11 févr. 1933.
- RÉGNIER (M.-T.). — Notions actuelles sur le glutathion. *Le Bull. méd.*, n° 13, 31-3-34.
- RUGGIERI (E.). — Anafilassi e glutazione. *Fisiol. e med.*, 3 : 456-572, aug. 20-1932.
- SCADUTO. — Le thiosulfate sodique comme antidote thiosulfate et arsenic. *Arch. intern. of pharmacod.*, 1931, 41, p. 290.
- SABRY IBRAHIM. — On the chemical nature of pellagra toxin. *Lancet*, 7 nov. 1931, p. 1020.
- SANFORD, ROSENTHAL, VOEGTLIN. — *Journ. pharmac.*, 1930.
- SÉZARY et LEBLANC. — *Soc. de dermat.*, 10 mars 1927.
- SLIOSBERG. — Emploi thérapeutique de l'hyposulfite de soude. *Concours médical*, 20 : 12-35 et 5-1-36.
- SANTAVY. — *C. R. Soc. biol.*, 16 mars 1938, t. CXXIX.
- SCHELLING. — Étude du métabolisme du glutathion. *A. J. of Phys.*, 1932, t. CII, p. 714.
- STEVENIN. — La glutathionémie ; test d'exploration cortico-surrénale. *Médecine internationale illustrée*, mars 1938.
- STEVENIN (H.) et GINSBOURG. — Le glutathion dans la pratique médicale. *Médecine internationale*, n° 3, mars 1938.
- SANNICANDRO (G.). — Glutathione della cute. *Giorn. ital. di dermat. e sif.*, 71 : 1374-1376, août 1930.

- SOSTEGNI (A.). — Studio comparativo della reazione di Nyiri nella funzionalita renale. *Osp. maggiore*, 20 : 283-286, may 1932.
- TAKAO MAEDA. — *Folio pharmac. jap.*, 1934.
- TECHOUÉYRES. — Dispersion des flocculats sériques par les hyposulfites alcalins. *Paris méd.*, 8-11-30.
- TECHOUÉYRES ET PILLEMENT (S.). — Influence des hyposulfites alcalins sur les réactions sériques flocculantes. *C. R. Soc. biol.*, 1-3-30, p. 674 et 15-3-30, p. 863.
- TURNER et HULPIEU. — Étude de l'hyposulfite de Na et du dihydroxy-acétone dans les intoxications cyanées. *Journ. of Pharm. and exp. therap.*, 1933.
- TURPIN, SERANE et VALETTA. — De l'influence de la thymectomie sur le glutathion hépatique du rat albinos. *C. R. Soc. biol.*, 15 janv. 1938 p. 96, t. CXXVII.
- TSURU. — Étude biochimique des nitriles. *Journ. orient. méd.*, 1933, p. 607 et p. 443, 913, 963.
- TALON. — Les multiples emplois de l'hyposulfite de Na en syphilithérapie. *Thèse méd. Paris*, 1930 (Jouve).
- TRAPL. — Traitement des toxicoses graves par le thiosulfate. *Revue chir. et gyn.*, t. VIII, 1928, cahier 2.
- THOMAS. — *Manuel de Biochimie*.
- TOURAINÉ. — Syphilis et système réticuloendothélial. *Le Sang*, 1938, n° 9.
- TAIT (H.), KING (F. J.). — L'oxydation de la lécithine et de divers autres lipides en présence de glutathion. *Bioch. J. L. XX.*, 285-290, 1936. in : *J. de Phys. et de Path. générale*, t. XXXV, n° 2, juin 1937.
- THOMPSON et VOEGTLIN. — Le contenu en glutathion des tissus normaux et cancéreux. *Journ. of biology chem.*, vol. LXX, nov. 26, n° 3, p. 793. *Paris médical*, 1927, n° 10, p. 243.
- TABANELLI (M.). — L'esame della funzionalita renale con la prova dell'iposolfito di soda (prova di Nyiri). *Clin. chir.*, 35 : 280-295, marsh. 1932.
- UHRBACH et NEKAM. — Étude expérimentale du rôle du système réticulo-endothélial dans l'anaphylaxie expérimentale. *Klin. Wochen.*, t. XV, 25 juillet 1936, p. 1069.
- UYEI (N.). — Glutathione content of animal tissues with reference to tuberculosis. *J. inf. dis.*, 39 : 73-80, july 26.
- VIGNATI, HRADISTE, SKALAK. — L'hyposulfite de soude contre les accidents de la chrysothérapie. *Presse médicale*, n° 14, 7-2-34.
- VIOLLE. — Contribution à l'étude d'une thérapeutique préventive du choc anaphylactique. *C. R. Soc. biol.*, 11 juillet 1936.
- VINCENT. — Pouvoir antitoxique du glutathion sur les toxines diphtérique et tétanique. *C. R. Acad. des sciences*, 7 juin 1937.
- VIALE et TEINEISE. — *Prensa Med. argent.*, t. XXII, 26 août 1936.
- VERNE et VERNE SOUBIRAN (Angèle). — Glutathion et cultures de tissus. *C. R. Soc. biol.*, t. CXXVII, 26 mars 1938, p. 1090.
- VITEK. — Intoxication par le lysol et son traitement par le thiosulfate. *Revue des médecins tchèques*, 1930, p. 1575.

- VALDIGUE et DACHARY (M^{lle}). — Le soufre total des phanères chez l'homme sain (séance du 3 juillet 1937). *C. R. de la Soc. biol.*, n° 22, 1937, p. 855.
- VARELA (K.), APOLO et VILAR. — Des glutathion im Blute bei pathologischen Zuständen. *Klin. Wchnschr.*, 9:1029-1030, 31 mai 1930.
- VARELA FUENTES, APOLO, VILAR. — Modificaciones del glutation reducido de la sangre en el estado normal y patologico. *Rev. assoc. med. argent.*, 43:245-254, mai-juin 1930.
- VARELA, DUOMARCO, MUNILLA. — Modification du glutathion réduit du sang et des organes dans l'anémie expérimentale produite par des saignées répétées chez le chien et le lapin. *C. R. Soc. biol.*, 106:837-839, 20 mars 1931.
- WENDT. — L'hyposulfite de soude. *Fortschrift d. Therap.*, février-mars-avril 1938.
- Sur le pouvoir anti-anaphylactique de l'hyposulfite de soude. *Wentsche mediz. Wochen.*, 3 déc. 1937, p. 1832.
- WERSOR. — Traitement des intoxications arsenicales chroniques (polynévrite), par l'hyposulfite de soude. *Klinische Wochench.*, 10 mars 1934, p. 381.
- WOLFF et CAN (M^{lle} Mary). — *Ann. Soc. d'hydr.*, 1933.
- WILSON. — *Biochem. journ.*, 1925, XIX, 322.
- WAELSCH. — Importance biologique du glutathion. *Medizinische Klinik*, n° 35, 25-8-33.
- YASNO MATSUMOTO. — *Jap. journ. dermat. and urol.*, 1931.
- YOUNG, TAILOR (et Eleanor Shea). — L'effet de l'hyposulfite de Na dans l'empoisonnement mercuriel. *J. of Pharm. and Exp. therap.*, t. XLII. p. 185, 1931.
- YAOI (H.). — Glutathione and reducing power of muscle in vitamine B deficiency. *Scient. rep. gov. inst. infect. dis.*, 6:277-279, also. : *Japan Y. World*, 8: 85-86, avril 1928.
- X... — Le soufre à la Société de pathologie comparée. *Le Progrès médical*, n° 3, 18 janv. 1930, p. 106.

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 2-3-1939.

